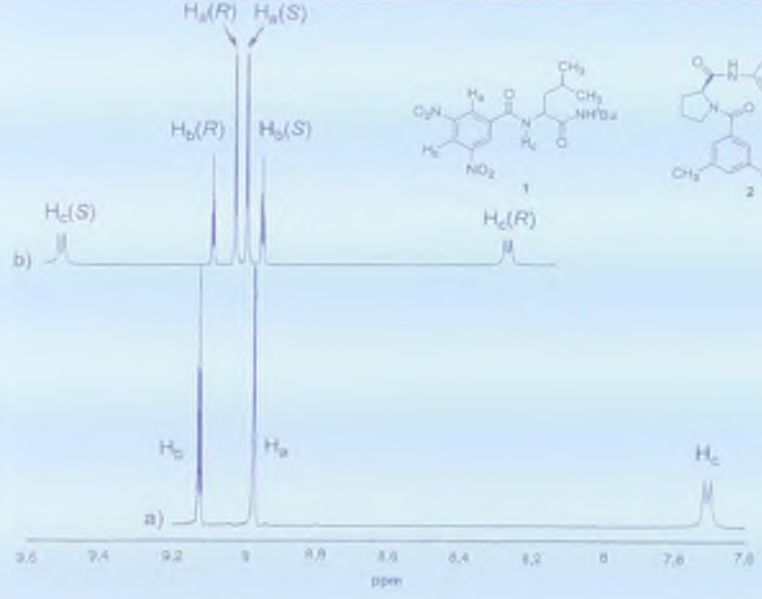
INTRODUCCIÓN A LA SÍNTESIS DE FÁRMACOS

Antonio Delgado
Cristina Minguillón
Jesús Joglar



EDITORIAL SINTESIS

Introducción a la síntesis de fármacos

PROYECTO EDITORIAL
SÍNTESIS FARMACIA

Director:
César Nombela Cano

Quedá prohibida, salvo excepción prevista en la ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con autorización de los titulares de la propiedad intelectual. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y sigs. Código Penal). El Centro Español de Derechos Reprográficos (www.cedro.org) vela por el respeto de los citados derechos.

Introducción a la síntesis de fármacos

Antonio Delgado
Cristina Minguillón
Jesús Joglar

EDITORIAL SINTESIS

Consulte nuestra página web: www.sintesis.com
En ella encontrará el catálogo completo y comentado

© Antonio Delgado, Cristina Minguillón, Jesús Joglar

© EDITORIAL SÍNTESIS, S. A.
Vallehermoso, 34. 28015 Madrid
Teléfono: 91 593 20 98
http://www.sintesis.com

ISBN: 978-84-995810-8-8

Impreso en España - Printed in Spain

Reservados todos los derechos. Está prohibido, bajo las sanciones penales y el resarcimiento civil previstos en las leyes, reproducir, registrar o transmitir esta publicación, íntegra o parcialmente, por cualquier sistema de recuperación y por cualquier medio, sea mecánico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o cualquier otro, sin la autorización previa por escrito de Editorial Síntesis, S. A.

índice

PRÓLOGO

PARTE I
MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS
DE SISTEMAS DE INTERÉS TERAPÉUTICO

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Estrategias generales en síntesis de fármacos
1.2. Nomenclatura de los fármacos

2. SISTEMAS ALIFÁTICOS Y CARBOCÍCLICOS TOTAL O PARCIALMENTE SATURADOS

2.1. Alcoholes y cetonas
2.2. Ésteres y carbamatos
2.3. Guanidinas
2.4. Sistemas carbocíclicos
2.4.1. Ciclopropanos y ciclobutanos

3. SISTEMAS CARBOCÍCLICOS AROMÁTICOS

3.1. Derivados del ácido benzoico y de sus análogos sustituidos
3.2. Derivados de ácidos arilacéticos y arilpropiónicos
3.3. Derivados de ácidos ariloxiacéticos (fibratos)
3.4. Arilalquilaminas
3.4.1. Formación de un enlace C-C por reacción entre aniones bencílicos y sales de arizinio
3.4.2. Reacción de Mannich sobre arilcetonas
3.4.3. Ariletilaminas
3.5. Éteres de aminoalquilo (2-alcoxietilaminas) y 1,2-etilendiaminas
3.6. Ariletanolaminas
3.7. Ariloxipropanolaminas
3.8. Derivados de arilsulfonamidas: sulfanilamidas y sulfonilureas
3.8.1. Sulfanilamidas
3.8.2. Sulfonilureas

4. SISTEMAS HETEROCÍCLICOS TOTAL O PARCIALMENTE SATURADOS

4.1. Derivados de la piperidina y sistemas relacionados
4.1.1. Piperidinas por reducción de sistemas de piridina o sales de piridinio
4.1.2. Síntesis de Δ^3-piperidinas
4.1.3. Derivados de la piperidina por síntesis del heterociclo a partir de precursores alifáticos
4.1.4. Derivados de la piperidina a partir de otros sistemas heterocíclicos: síntesis de 3-piperidinoles
4.2. Derivados de la 1,4-dihidropiridina
4.3. Derivados de la pirrolidina
4.4. Derivados de la morfolina
4.5. Derivados de la piperazina
4.6. Derivados de la 2-imidazolina
4.7. Derivados cíclicos de la urea: barbituratos y compuestos relacionados
4.7.1. Barbituratos y tiobarbituratos
4.7.2. Hidantoínas y oxazolidíndionas
4.7.3. Pirazolidindionas y 3-pirazolonas

5. SISTEMAS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS CON UN SOLO ANILLO

5.1. Sistemas π-deficientes
5.1.1. Derivados de la piridina
5.1.2. Derivados de la pirimidina
5.2. Sistemas π-excedentes
5.2.1. Sistemas con un heteroátomo
5.2.2. Sistemas con más de un heteroátomo

6. SISTEMAS HETEROCÍCLICOS CONDENSADOS

6.1. Derivados de la quinoleína y de la 4-quinolona
6.2. Derivados de la isoquinoleína
6.3. Acridinas
6.4. Dibenzoazepinas, dibenzoxepinas y sistemas relacionados
6.5. Benzodiazepinas
6.6. Quinazolinas
6.7. Fenotiazinas y tioxantenos
6.8. Benzotiazinas y benzotiadiazinas
6.9. Derivados del bencimidazol
6.10. Derivados de purinas y pteridinas
6.11. Dibenzoheteroazepinas
6.12. Derivados del cromano y del cromeno

7. INTRODUCCIÓN A LA SÍNTESIS COMBINATORIA

7.1. El principio de la síntesis orgánica combinatoria
7.2. Los orígenes: síntesis de colecciones de péptidos
7.3. Síntesis orgánica en fase sólida (SPOS)
7.3.1. El soporte
7.3.2. Métodos para la generación de colecciones combinatorias en fase sólida
7.3.3. Desanclaje de la resina
7.3.4. Identificación de los componentes activos de las mezclas generadas por métodos combinatorios
7.3.5. Ejemplos de aplicación de la síntesis combinatoria
7.4. Automatización de los procesos de síntesis combinatoria de la purificación de las mezclas
7.5. Química combinatoria en disolución: el problema de la purificación de las mezclas

PARTE II
SÍNTESIS DE FÁRMACOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS

8. FÁRMACOS Y QUIRALIDAD

8.1. Quiralidad
8.2. Origen de la quiralidad en la naturaleza
8.3. Importancia de la quiralidad en terapéutica
8.4. Fármacos racémicos frente a fármacos enantioméricamente puros
8.5. Reglamentación actual de la utilización terapéutica de mezclas de isómeros
8.6. Métodos analíticos para la determinación del exceso enantiomérico

9. ESTRATEGIAS PARA LA OBTENCIÓN DE FÁRMACOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS

9.1. Estrategias generales para la obtención de fármacos enantioméricamente puros
9.2. Procesos de resolución de mezclas de enantiómeros
9.2.1. Resolución por cristalización
9.2.2. Resolución cromatográfica
9.2.3. Resolución cinética
9.3. Síntesis estereoselectiva
9.3.1. Topismo y terminología
9.3.2. Técnicas utilizadas en síntesis asimétrica

10. SÍNTESIS A PARTIR DE LA RESERVA QUIRAL

10.1. Carbohidratos y sus derivados
10.2. Hidroxiácidos
10.3. Aminoácidos
10.4. Terpenos
10.5. Alcaloides

11. MÉTODOS CATALÍTICOS (I): EMPLEO DE ENZIMAS Y MICROORGANISMOS

11.1. Enzimas
11.2. Consideraciones generales sobre el uso de enzimas como catalizadores químicos
11.3. Reacciones catalizadas por enzimas hidrolíticos
11.4. Catálisis enzimática y resolución cinética
11.5. Reversibilidad, irreversibilidad y el "truco meso"
11.6. Hidrólisis de amidas
11.7. Óxido-reductasas
11.8. Formación de enlaces carbono-carbono
11.9. Fermentaciones

12. MÉTODOS CATALÍTICOS (II): EMPLEO DE METALES DE TRANSICIÓN

12.1. El ciclo catalítico
12.2. Inducción de quiralidad en los procesos catalíticos
12.3. Otros ejemplos de procesos catalíticos enantioselectivos
12.3.1. Reducción de cetonas
12.3.2. Hidroformilación y carbonilación enantioselectiva de olefinas terminales
12.3.3. Oxidaciones enantioselectivas
12.3.4. Ácidos de Lewis quirales
12.4. Otros procesos catalíticos enantioselectivos
12.4.1. Aminoácidos y polipéptidos como catalizadores quirales
12.4.2. Aminas enantioméricamente puras como catalizadores de transferencia de fase

PARTE III
SÍNTESIS DE FAMILIAS DE FÁRMACOS RELACIONADOS CON PRODUCTOS NATURALES

13. NUCLEÓSIDOS Y ANÁLOGOS

13.1. Modificaciones del azúcar

13.1.1. Síntesis de 2.3-didesoxinucleósidos
13.1.2. Síntesis de 2.3-didesoxinucleósidos funcionalizados en posición 3
13.1.3. Análogos heterocíclicos de nucleósidos
13.1.4. Análogos carbocíclicos de nucleósidos
13.2. Sistemas acíclicos
13.3. Modificación de la base nitrogenada

14. ESTEROIDES

14.1. Estructura y nomenclatura de los esteroides
14.2. Propiedades químicas de los esteroides
14.3. Síntesis parcial de esteroides
14.3.1. Síntesis a partir de la diosgenina
14.3.2. Síntesis parcial de esteroides a partir de otros precursores naturales
14.4. Transformaciones funcionales sobre el esqueleto de los esteroides
14.4.1. Introducción de sustituyentes en 17α
14.4.2. Reducción del anillo A de la estrona
14.4.3. Introducción de sustituyentes en posiciones 9α y/o 11β
14.4.4. Funcionalización de la posición 6
14.4.5. Funcionalización de la posición 16
14.4.6. Condensación con sistemas de ciclopropano

15. ANTIBIÓTICOS β-LACTÁMICOS

15.1. Reactividad y estabilidad química de las β-lactamas
15.2. Síntesis parcial de penicilinas y cefalosporinas
15.2.1. Síntesis parcial del ácido 6-aminopenicilánico (6-APA)
15.2.2. Síntesis parcial del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA)
15.2.3. Síntesis parcial del ácido 7-amino-3- desacetoxicefalosporánico (7-ADCA)
15.2.4. Modificación de la cadena lateral de amida en penicilinas y cefalosporinas
15.2.5. Modificación de la posición 3 de las cefalosporinas
15.2.6. Derivados de la 7α-metoxicefalosporina
15.3. Nuevos antibióticos β-lactámicos

16. PÉPTIDOS Y PEPTIDOMIMÉTICOS

16.1. Estrategias generales en la síntesis de péptidos
16.2. Grupos protectores
16.2.1. Protección del grupo amino

16.2.2. Protección del grupo carboxilo
16.2.3. Otros grupos protectores. Concepto de ortogonalidad
16.3. Formación del enlace peptídico
16.3.1. Activación del grupo carboxilo
16.3.2. Reactivos de acoplamiento
16.4. Síntesis de péptidos en fase sólida
16.5. Síntesis de peptidomiméticos

17. PROSTAGLANDINAS

17.1. Aproximación lineal: método de Corey
17.2. Aproximaciones convergentes

LECTURAS COMPLEMENTARIAS

Prólogo

A pesar de los recientes y espectaculares avances con que la biología molecular, la biotecnología o la genética han contribuido durante los últimos años al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas, el desarrollo de nuevos fármacos todavía depende del potencial de la síntesis orgánica para producir moléculas de manera simple y eficaz.

Aunque se han publicado numerosos textos de síntesis orgánica durante los últimos años, pocos de ellos están dedicados en su totalidad a la síntesis de fármacos. Esta circunstancia, juntamente con la implantación de una asignatura troncal dedicada a esta materia en el primer ciclo de los nuevos planes de estudio de la Licenciatura de Farmacia de la Universidad de Barcelona, nos ha animado a dar forma a este texto en el que se recopila una buena parte del material utilizado en el transcurso de nuestra actividad docente e investigadora más reciente.

Esta *Introducción a la Síntesis de Fármacos* está dividida en tres partes claramente diferenciadas. La primera de ellas (capítulos 1 a 7) trata de los métodos generales de síntesis que suelen aplicarse más frecuentemente para la obtención de fármacos de algunas de las familias más representativas, cuyo fundamento terapéutico ya es conocido por el alumno a través de la asignatura troncal de Química Farmacéutica de la Licenciatura de Farmacia. En el desarrollo de esta parte se ha recurrido, siempre que se ha considerado oportuno, al empleo de aproximaciones retrosintéticas, prestando especial atención a los conceptos de retrosíntesis y de sintón para ilustrar los aspectos generales más significativos de cada una de las estrategias descritas. Aunque se trata de una obra de carácter introductorio, se da por supuesto que el lector ya está familiarizado con los conceptos básicos de la reactividad de los grupos funcionales, alcanzados en el transcurso de la asignatura troncal de Química Orgánica. Dada la enorme incidencia ejercida durante los últimos años por el desarrollo de la química combinatoria en el contexto de la síntesis de fármacos, hemos creído conveniente introducir al final de esta primera parte un capítulo de introducción a la química combinatoria en el que se presentan algunos de los fundamentos de esta metodología.

La segunda parte (capítulos 8 a 12) está dedicada a la síntesis de fármacos enantioméricamente puros. Puesto que cada vez resulta más cuestionable el empleo de mezclas racémicas con fines terapéuticos, el desarrollo actual de nuevos fármacos comporta la necesidad de disponer de métodos eficaces para la obtención del enantiómero más activo biológicamente. Aunque la resolución de mezclas racémicas no puede considerarse propiamente una metodología sintética, su menor complejidad operativa en comparación con los métodos enantioselectivos de síntesis la convierten en

la estrategia de elección para la obtención de fármacos enantioméricamente puros, especialmente a escala industrial. Ésta es una de las razones por la que hemos incluido un capítulo dedicado a este tema. Asimismo, los métodos de síntesis a partir de la reserva quiral y los basados en procesos catalíticos enantioselectivos, fundamentalmente enzimas, microorganismos y metales de transición, se tratan igualmente en capítulos independientes.

Por último, la tercera parte del texto (capítulos 13 a 17) está dedicada a algunas familias de fármacos relacionadas estructuralmente con ciertos grupos de productos naturales de gran relevancia terapéutica, como los nucleósidos, los esteroides, los antibióticos β-lactámicos, los péptidos y las prostaglandinas. La estructura compleja de la mayoría de ellos, así como su naturaleza quiral, permite profundizar en la mayoría de los conceptos básicos que se han ido exponiendo a lo largo del texto en los capítulos anteriores.

Aunque se trata de un texto especialmente concebido para el desarrollo de la síntesis de fármacos a un nivel básico de primer ciclo de Licenciatura, consideramos que puede ser también de utilidad para estudiantes de ciclos superiores interesados en la síntesis orgánica o en la química de los productos naturales, así como para profesionales de la industria química y farmacéutica, lo que, a nuestro juicio, representa un atractivo adicional de esta obra.

Por último, no queremos terminar este prólogo sin agradecer de antemano las sugerencias y comentarios que, a buen seguro, recibiremos tanto de alumnos como de profesores. A todos ellos, deseamos que este texto pueda resultar de utilidad para el desarrollo de sus actividades académicas.

PARTE I

MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE SISTEMAS DE INTERÉS TERAPÉUTICO

1
Introducción

Un *fármaco* es un compuesto químico de estructura bien definida con utilidad terapéutica o de diagnóstico. Su asociación con los componentes necesarios para dotarlo de una forma de dosificación adecuada constituye el *medicamento*, que es la base del arsenal terapéutico actual.

El origen de los fármacos es diverso. De la medicina tradicional, basada en el empleo de *drogas*, principalmente de origen vegetal, se conocen muchos *principios activos* cuyo aislamiento y caracterización estructural han permitido el diseño de *análogos* útiles como fármacos más seguros y eficaces que la droga original. Aunque la naturaleza química de los principios activos de las drogas es muy variada, la mayoría de ellos son *compuestos orgánicos*. De entre éstos destacan, por su abundancia, los *alcaloides*, que se caracterizan por su carácter básico, debido, generalmente, a la presencia de uno o varios grupos amina en su estructura. Además de los alcaloides, se conocen otras familias de productos naturales procedentes de drogas de interés terapéutico. A modo de ejemplo, citaremos los glicósidos, los polisacáridos, los esteroides y ciertos enzimas como algunas de las más representativas.

Los productos del metabolismo de ciertos *microorganismos* representan otra fuente importante de productos naturales que ha permitido el desarrollo de numerosos fármacos de extraordinaria importancia. A modo de ejemplo, citaremos los antibióticos β-lactámicos, en especial las penicilinas y las cefalosporinas, muchas de las cuales se obtienen en la actualidad con la ayuda de procesos de fermentación.

El estudio y el conocimiento de los aspectos fisiológicos implicados en el control de las funciones celulares ha permitido el desarrollo de fármacos adecuados para la modulación de esos procesos. Un ejemplo clásico lo encontramos en los *neurotransmisores*, mensajeros químicos de extraordinaria importancia en la regulación de la excitabilidad neuronal y que han servido de modelo para el desarrollo de diversas familias de fármacos de gran interés terapéutico.

Durante los últimos años, los avances en biología molecular, ingeniería genética y patología han permitido identificar nuevas dianas terapéuticas de naturaleza macromolecular (enzimas, receptores de membrana, transportadores, canales iónicos, etc.), lo que ha dado un nuevo impulso al *diseño racional de fármacos*. A diferencia de los métodos más clásicos, el diseño racional permite la obtención de nuevos fármacos a

partir del conocimiento de los procesos bioquímicos relacionados con la patología que se pretende combatir. En este contexto, la denominada *química computacional* es de gran ayuda, puesto que permite el estudio de la estructura tridimensional de la macromolécula cuya función se quiere modular. Asimismo, es posible, en ocasiones, la identificación de los lugares de unión más probables para los fármacos potenciales, así como la predicción de los requerimientos estructurales y funcionales mínimos para éstos, lo que constituye el *farmacóforo*.

Más recientemente, con el auge de los métodos automatizados de ensayo biológico *(high-throughput screening)* y de la química combinatoria (véase capítulo 7), el diseño de fármacos se ha orientado hacia lo que podríamos considerar la "irracionalidad dirigida", es decir, la exploración simultánea de un gran número de compuestos que, asimismo, se han obtenido igualmente de forma simultánea y automatizada a partir de modificaciones moleculares de tipo combinatorio llevadas a cabo sobre la estructura de un compuesto base.

A pesar de estos y otros avances experimentados durante los últimos años en el diseño de fármacos, éste depende todavía en gran medida de la capacidad de los químicos para sintetizar de forma eficaz las moléculas diseñadas inicialmente. Un aspecto revelador que apoya esta afirmación es que alrededor del 75% de los fármacos actuales procede de *síntesis total*, mientras que otro 10% procede de *síntesis parcial* o *semisíntesis*. En la síntesis parcial, se llevan a cabo modificaciones funcionales sobre una estructura base, de elevada complejidad estructural y estereoquímica, que se obtiene por aislamiento a partir de sus fuentes naturales o por procesos de fermentación. Los esteroides (capítulo 14) y los antibióticos β-lactámicos (capítulo 15) son dos familias representativas de fármacos en las que se aplican métodos de síntesis parcial de manera habitual.

1.1. Estrategias generales en síntesis de fármacos

Dado que la mayor parte de los fármacos que constituyen el arsenal terapéutico actual son de naturaleza orgánica, es fácil comprender que la síntesis de fármacos descanse prácticamente en su totalidad en la química orgánica y, más concretamente, en la *metodología de síntesis orgánica*. Si bien el planteamiento de una estrategia sintética depende, en gran medida, del ingenio y de la intuición del químico orgánico responsable de su diseño, lo que algunos autores han llegado a ensalzar al nivel de "arte", se han desarrollado una serie de pautas que facilitan esta tarea. Una de las más usuales, y que utilizaremos frecuentemente a lo largo de este texto, es la aplicación de los conceptos de *desconexiones estratégicas* entre enlaces "C-C" y de *sintón*. Un sintón puede definirse como un fragmento, iónico o radicalario, resultante de una desconexión. En general, la presencia de grupos funcionales en la molécula puede ser útil a la hora de decidir la

desconexión más adecuada. El proceso por el que se generan sintones a partir de una molécula se conoce como *retrosíntesis* y se representa del modo indicado en la figura 1.1.

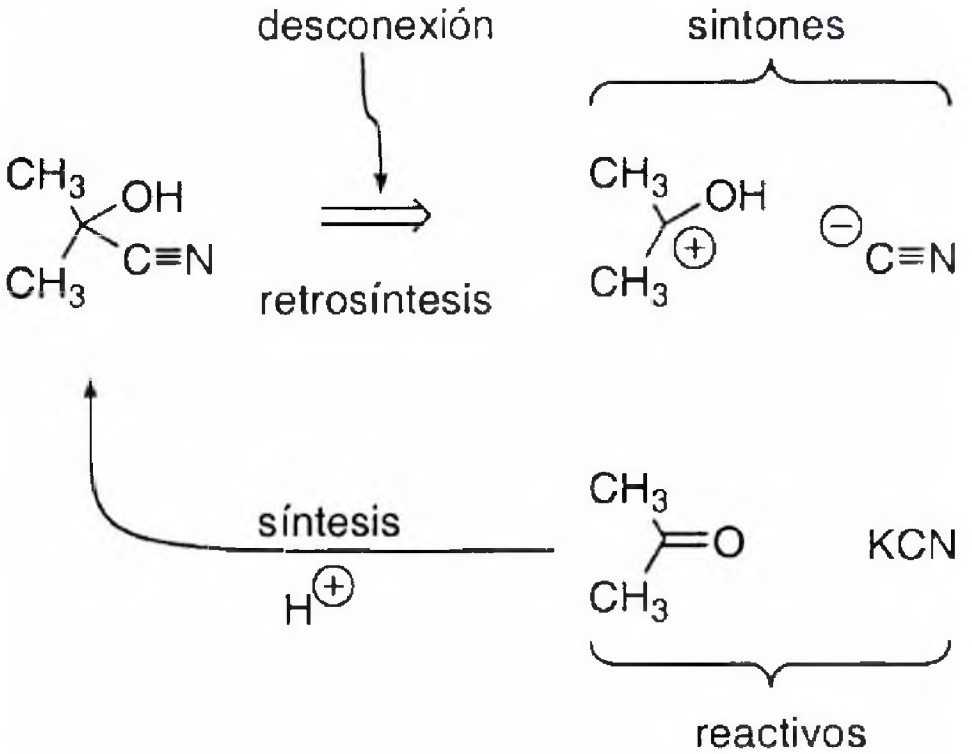


FIGURA 1.1. Ejemplo de desconexión y generación de sintones.

Aunque, en muchas ocasiones, los sintones suelen confundirse con los *reactivos* que los contienen, la diferencia fundamental entre ambos es que, mientras los reactivos son especies reales, los sintones deben considerarse tan sólo como herramientas conceptuales que permiten la planificación de una determinada secuencia sintética. En la práctica, los *reactivos* son los equivalentes sintéticos de los sintones. Así, en el ejemplo anterior, los reactivos que están asociados a los sintones generados en la desconexión son la acetona y el cianuro potásico. En general, para un sintón determinado pueden existir diversos reactivos cuya equivalencia sintética sea similar. En la figura 1.2 se indican algunos ejemplos.

Un término relacionado con el de sintón es el de *quirón*, entendiendo por tal todo sintón que contenga elementos de información quiral. Por ejemplo, el sintón quiral

representado en la figura 1.3 se considera un quirón cuyos equivalentes sintéticos pueden ser tanto las correspondientes epiclorhidinas enantioméricamente puras como el D-manitol.

Otro aspecto importante a considerar en una secuencia sintética es el orden en el que van a ensamblarse los distintos fragmentos que resulten de las distintas desconexiones. En general, deben emplearse reacciones de elevados rendimientos en secuencias sintéticas con el menor número de etapas posibles. A igualdad de etapas, conviene tener en cuenta que las *síntesis convergentes* (en las que se forman enlaces entre bloques previamente formados) son más eficaces que las síntesis lineales (cada bloque se enlaza de modo consecutivo). En la figura 1.4 se comparan, de forma general, ambas estrategias de síntesis para la preparación de un compuesto constituido por 7 bloques independientes. Como puede apreciarse, a igualdad de rendimiento para cada una de las etapas, la síntesis convergente conduce a mayores rendimientos globales que la síntesis lineal. Estas consideraciones adquieren una especial relevancia en la síntesis de macromoléculas, por ejemplo, los péptidos (capítulo 16).

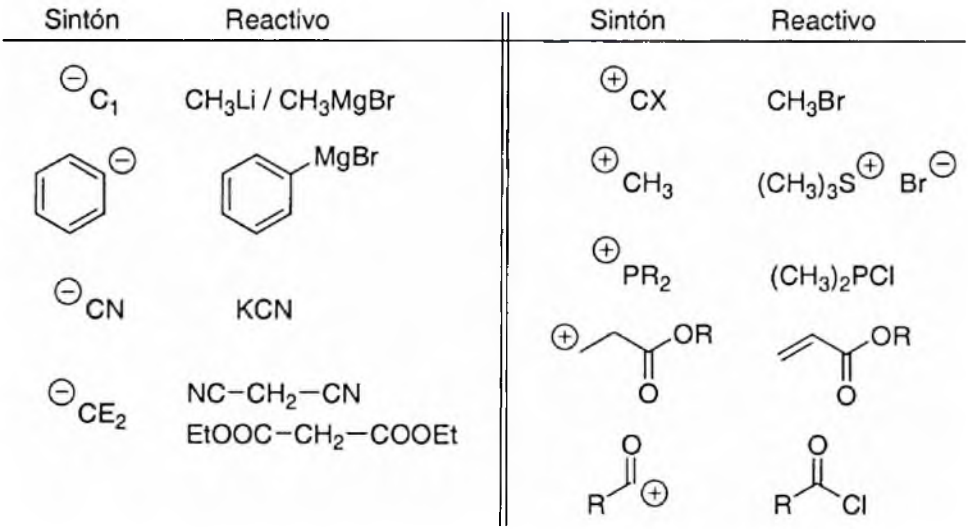


FIGURA 1.2. Equivalencia entre sintones y reactivos.

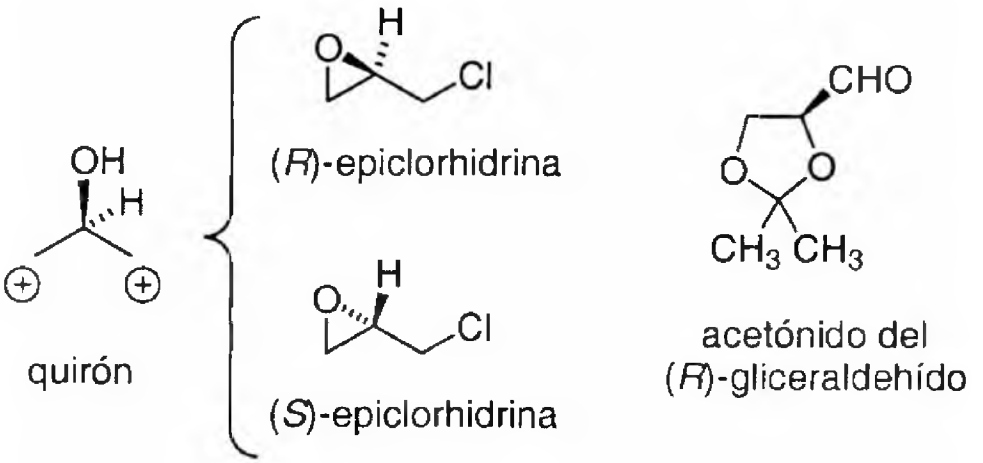


FIGURA 1.3. Ejemplo de quirón

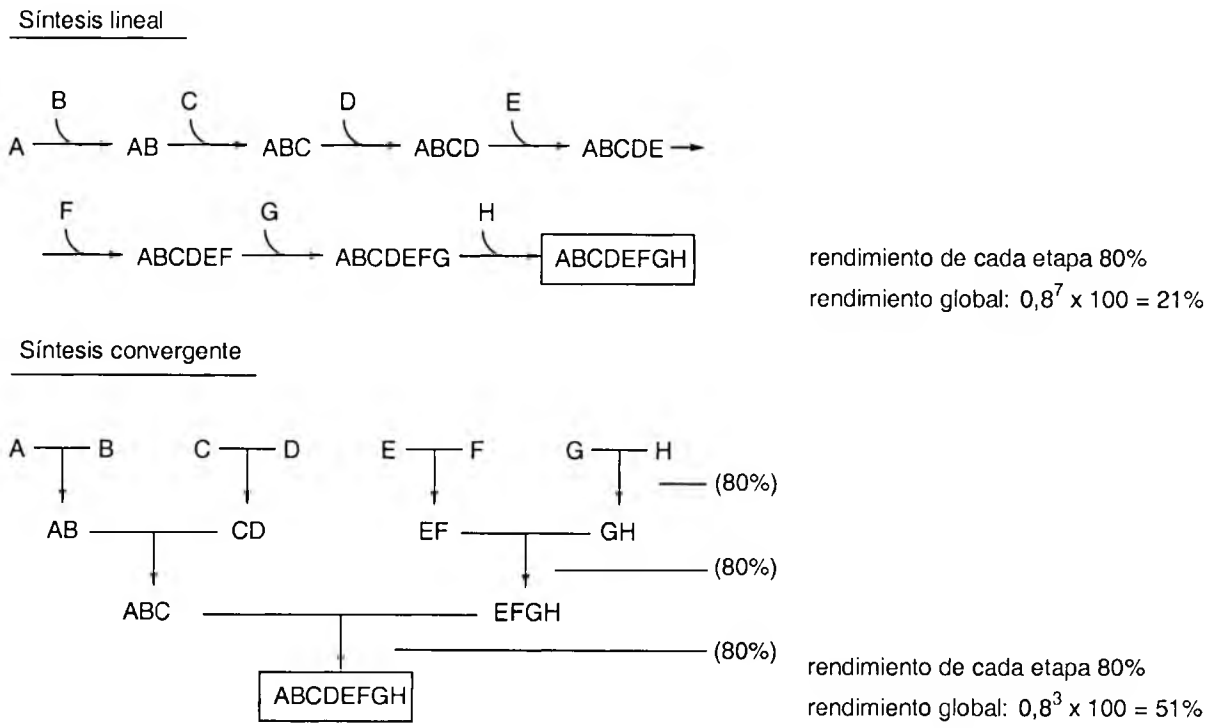


FIGURA 1.4. Comparación entre una secuencia de síntesis lineal y una convergente.

Un aspecto fundamental del que depende, en última instancia, el éxito de una síntesis total es el relativo al conocimiento de la reactividad orgánica. Aunque los siguientes capítulos de este texto se van a dedicar a estos aspectos, en la medida en que sean relevantes en el contexto de la síntesis de fármacos, es recomendable que el lector esté familiarizado con los fundamentos de la química orgánica en general y de la síntesis orgánica en particular.

1.2. Nomenclatura de los fármacos

Como cualquier sustancia química, los fármacos pueden nombrarse de acuerdo con las reglas de nomenclatura sistemática de la IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry). No obstante, los nombres resultantes de la aplicación de tales reglas pueden resultar extremadamente largos, difíciles de memorizar, prácticamente desprovistos de sentido para los no especialistas en la materia y, desde un punto de vista terapéutico, carentes de información acerca de la utilidad del compuesto así nombrado. Con objeto de paliar algunos de los inconvenientes anteriores, suelen emplearse los denominados *nombres genéricos* o *Denominaciones Comunes Internacionales* (DCI), unificados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) mediante una resolución aprobada por los países miembros en 1953. En líneas generales, las DCI no deben ser excesivamente largas, deben resultar fáciles de pronunciar y de deletrear, han de mostrar

su relación con otras sustancias con el mismo tipo de actividad farmacológica (grupo farmacoterapéutico) y, por último, no han de dar lugar a connotaciones anatómicas, fisiológicas o patológicas que puedan condicionar la aceptación del fármaco por parte del paciente (por ejemplo, un nombre que empiece por *cáncer-* no es aceptable por las connotaciones obvias que conlleva). Por otra parte, en la asignación de una DCI para un nuevo fármaco, el nombre no ha de crear confusión con los ya existentes para otros fármacos. En el cuadro 1.1 se indican algunas de las raíces que se emplean en la construcción de las DCI como indicadores de grupo farmacoterapéutico. Las raíces precedidas por un guión son sufijos que constituyen la desinencia del nombre genérico; si el guión está al final, son prefijos que estarán al principio de la DCI. Por último, las partículas que no llevan guiones son afijos que pueden incluirse en cualquier punto de la DCI.

Los medicamentos, al igual que los restantes productos de consumo, se presentan en forma de marca registrada durante el período de explotación de la patente por una empresa farmacéutica. En la mayoría de los países, es la marca registrada la que se emplea en la promoción, prescripción y dispensación del medicamento. Dado que la marca registrada es impuesta por la empresa propietaria del producto y que dicha marca no tiene necesidad de acogerse a ningún tipo de directrices, es muy corriente que los nombres comerciales de los medicamentos indiquen muy poco o nada respecto a la naturaleza del componente activo o de su uso terapéutico. Como ejemplo ilustrativo, se indican a continuación algunas de las marcas registradas de los medicamentos que contienen *paracetamol* (fuente: *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2001): Acertol®, Actron®, Adalgur®, Analter®, Antidol®, Apiretal®, Aspac®, Bandol®, Calmanticold®, Cupanol®, Dafalgan®, Dolgesic®, Dolostop®, Duorol®, Efferalgan®, Febranine Efervescente®, Febrectal®, Gelocatil®, Hedex®, Melabon Infantil®, Nofedol®, Panadol®, Pediapirin®, Pirinasol®, Sinmol®, Stopain®, Temperal®, Tempra®, Termalgin®, Tylenol®.

CUADRO 1.1

Partículas indicativas del grupo farmacológico

Partículas	Grupo farmacológico
-actida	Polipéptidos sintéticos de acción semejante a la corticotrofina
-acetamol	Analgésicos relacionados con el paracetamol
andr	Esteroides andrógenos
-arol	Anticoagulantes del grupo del dicumarol
-azepam	Fármacos del grupo del diazepam
bol	Esteroides anabolizantes
-buzona	Analgésicos antiinflamatorios del grupo de la fenilbutazona
-caína	Anestésicos locales
cef-	Antibióticos derivados del ácido celalosporánico
-cilina	Antibióticos derivados del ácido penicilánico
cort	Corticosteroides, excepto los del grupo de la prednisolona
-ciclina	Antibióticos del grupo de la tetraciclina
-dipina	Bloqueadores de los canales del calcio derivados de la nifedipina
estr	Fármacos estrogénicos
-fibrato	Fármacos del grupo del clofibrato
-formina	Hipoglucemiantes del grupo de la fenformina
gest	Esteroides progestágenos
gli-	Sulfonamidas hipoglucemiantes
-io	Compuestos de amonio cuaternario
-metacina	Fármacos antiinflamatorios del grupo de la indometacina
-micina	Antibióticos producidos por *Streptomyces*
-nidazol	Antiprotozoarios del grupo del metronidazol
-olol	Bloqueadores adrenérgicos beta, del grupo del propranolol
-ónido	Esteroides para uso tópico que contienen un grupo acetónido
-pramina	Fármacos del grupo de la imipramina
-pril(ato)	Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (ECA)
-profeno	Antiinflamatorios del grupo del ibuprofeno
prost	Prostaglandinas
-relina	Péptidos estimulantes de la liberación de hormonas hipofisarias
sulfa-	Sulfonamidas antibacterianas
-terol	Broncodilatadores derivados de la feniletilamina
-tiazida	Diurético del grupo de la clorotiazida
-trexato	Antagonistas del ácido fólico
-verina	Espasmolíticos relacionados con la papaverina

A modo de resumen, conviene recordar que aunque las marcas registradas y las DCI puedan parecer semejantes a los no expertos, la diferencia entre ambas es muy clara. Así, mientras que las DCI sirven para identificar el fármaco o principio activo y se basan en unas directrices establecidas por la OMS, las marcas registradas se emplean para el medicamento en su conjunto y su nombre atiende a intereses promocionales o comerciales de la empresa que lo fabrica.

2
Sistemas alifáticos y carbocíclicos total o parcialmente saturados

En este capítulo indicaremos los métodos generales utilizados más frecuentemente en la síntesis de fármacos que contienen grupos funcionales simples como alcoholes, cetonas, ésteres, carbamatos o guanidinas, en un sistema alifático o carbocíclico, total o parcialmente saturado.

2.1. Alcoholes y cetonas

El esquema retrosintético que conduce a la obtención de alcoholes, tanto secundarios como terciarios, y compuestos carbonílicos (cetonas y aldehidos) se indica en la figura 2.1.

En general, los alcoholes se obtienen a partir de los correspondientes aldehidos o cetonas por reacción con nucleófilos, bien sea por reducción con hidruros o por adición de reactivos organometálicos (reactivos de Grignard, derivados organolíticos, etc.). Asimismo, también es posible el empleo de nucleófilos carbonados generados por tratamiento con una base adecuada a partir de ésteres, nitrilos o derivados nitrados que posean átomos de hidrógeno ácidos en posición α.

El *zeranol* es un estrógeno semisintético no esteroideo que se obtiene a partir de la zeralenona, un producto natural, por hidrogenación con Ni-Raney (figura 2.2). Los dos diastereómeros formados se separan por cristalización.

Por otra parte, la síntesis del colerético *fenipentol* y del analgésico *tramadol* se lleva a cabo por adición de reactivos de Grignard sobre precursores carbonílicos adecuados (figura 2.3).

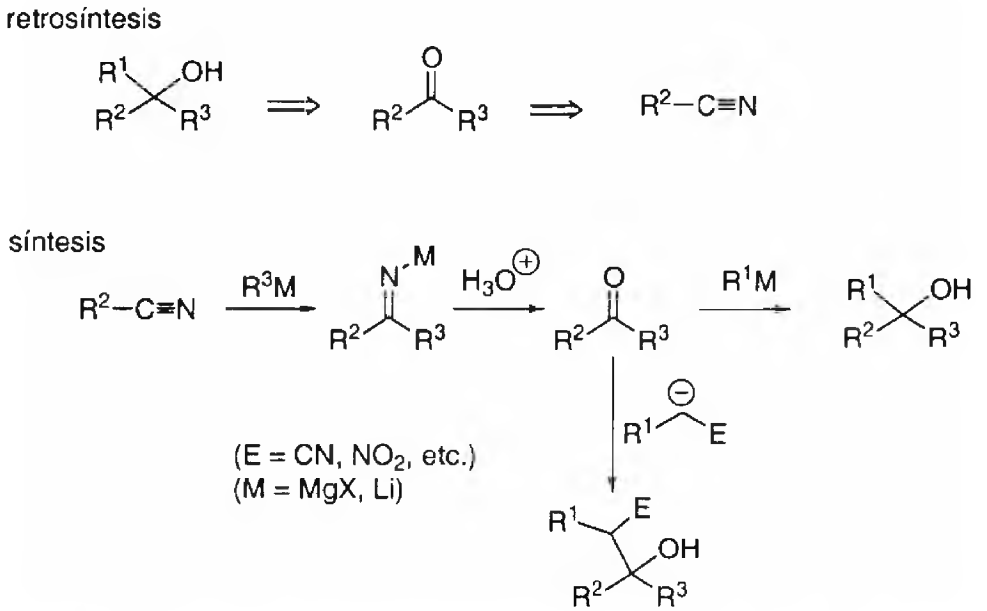


FIGURA 2.1. Métodos de síntesis de alcoholes y cetonas.

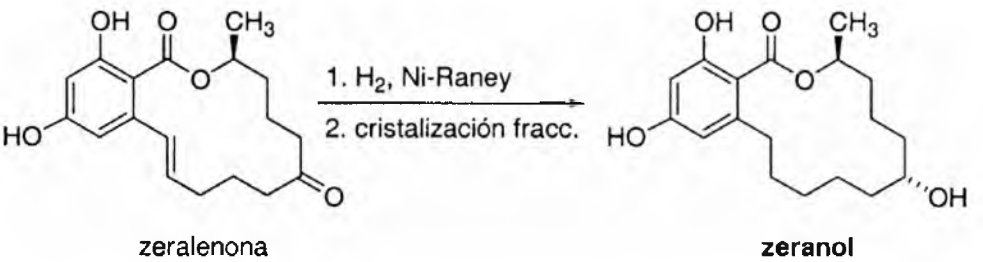


FIGURA 2.2. Obtención del zeranol a partir de la zeralenona.

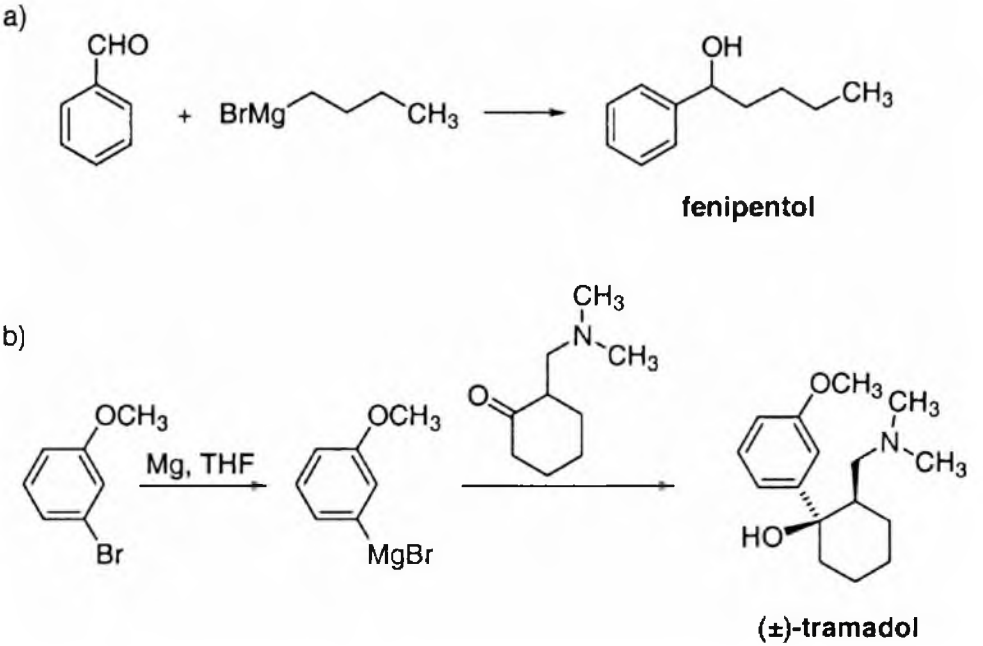


FIGURA 2.3. Obtención de alcoholes por adición de reactivos de Grignard sobre derivados carbonílicos.

Por último, una de las síntesis descritas para el eutómero del tuberculostático *etambutol* se inicia con la preparación del (±)-2-amino-l-butanol mediante una reacción de Henry entre el 1-nitropropano y el formaldehído (figura 2.4). Posteriormente el aminoalcohol racémico se resuelve por cristalización fraccionada de su sal con ácido L-tartárico. Es de señalar que este compuesto se administró durante mucho tiempo como mezcla de isómeros obtenidos a través de esta misma secuencia obviando la etapa de resolución del racémico.

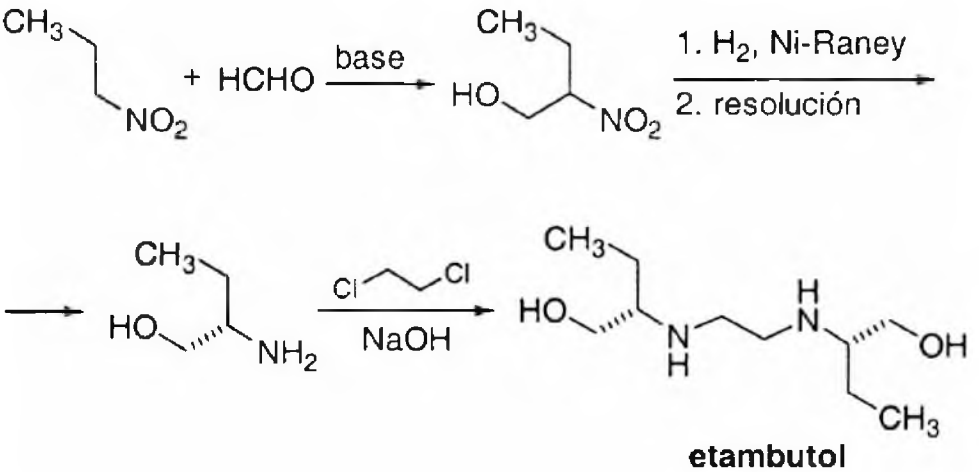


FIGURA 2.4. Reacción de Henry entre el formaldehído y el 1-nitropropano.

La mayoría de los métodos sintéticos que conducen a cetonas alifáticas se basan en la adición de un compuesto organometálico, generalmente un reactivo de Grignard, a un nitrilo y en la posterior hidrólisis de la imina intermedia. Un ejemplo representativo se encuentra en una de las últimas etapas de la síntesis del analgésico opioide *metadona*, en la que tiene lugar la adición de un reactivo de Grignard sobre un 3-aminonitrilo intermedio (figura 2.5). La metadona racémica resultante puede resolverse por cristalización con ácido (+)-tartárico para dar el enantiómero activo, de configuración absoluta *R*.

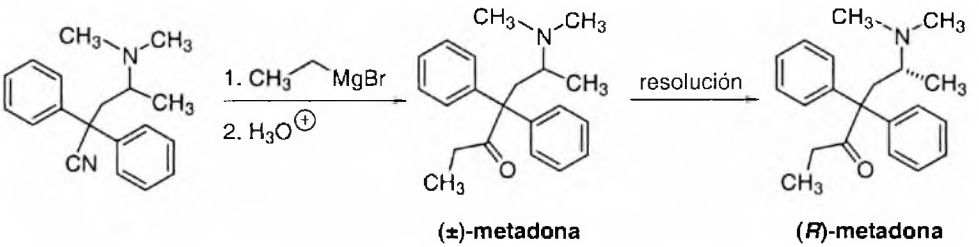


FIGURA 2.5. Síntesis de la (*rt*)-metadona.

Otro método de síntesis de cetonas alifáticas se basa en el empleo de reacciones de condensación aldólica entre la posición α de una cetona y un compuesto carbonílico adecuado. Esta aproximación se ha empleado con éxito en la obtención de algunos fármacos coleréticos como la *ciclovalona* o la *tenilidona* (figura 2.6). Nótese que en

ambos casos se trata de una doble condensación aldólica, lo que hace innecesario la activación de una de las dos posiciones α de la cetona de partida frente a la otra.

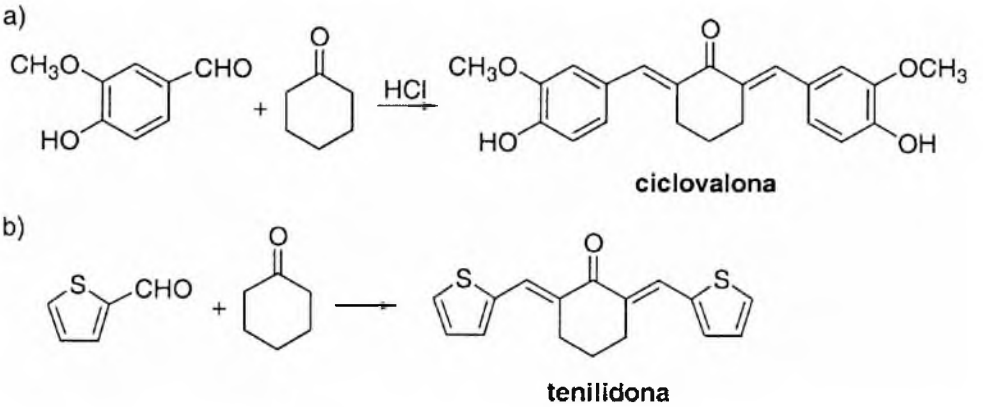


FIGURA 2.6. Síntesis de cetonas alifáticas por condensación aldólica.

2.2. Ésteres y carbamatos

Los métodos más usuales para la formación de ésteres consisten en la reacción entre un haluro de acilo y un alcohol en presencia de una base, generalmente trietilamina o piridina. Esta última suele emplearse también como disolvente de la reacción en muchos casos. Como alternativa a los haluros de acilo pueden usarse los correspondientes anhídridos, cuya reactividad es comparable a la de aquéllos. La reacción de esterificación es muy frecuente en síntesis de fármacos, ya que son numerosos los que contienen una función de este tipo. El *cloruro de acetilcolina*, un neurotransmisor, y el *acetato de menadiol*, un antihemorrágico, son dos ejemplos representativos (figura 2.7).

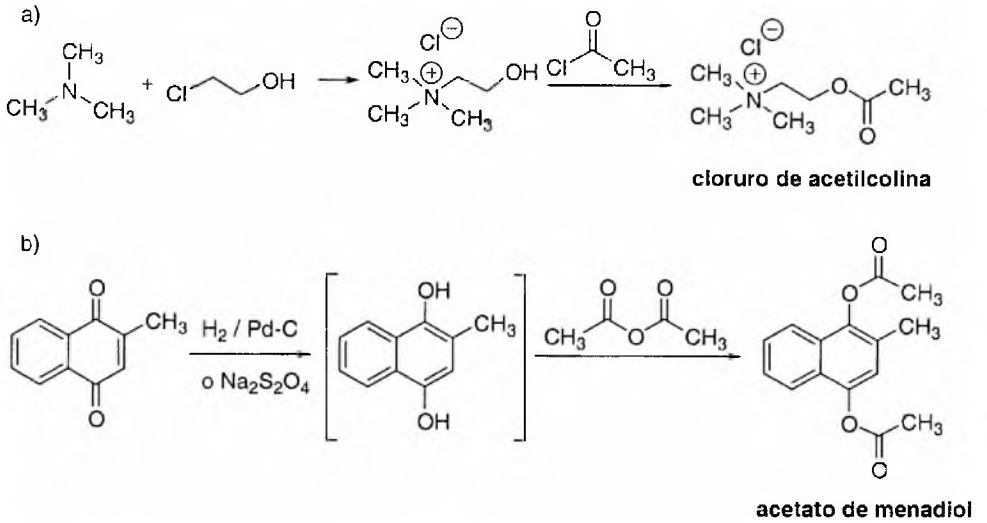


FIGURA 2.7. Fármacos obtenidos por esterificación de alcoholes o fenoles.

Los carbamatos son ésteres de ácidos carbámicos, compuestos inestables que se descomponen produciendo anhídrido carbónico y una amina o amoniaco, si se trata de un carbamato no sustituido. A diferencia de los ácidos carbámicos, los carbamatos son compuestos estables cuya síntesis puede llevarse a cabo de acuerdo con los procedimientos que se indican en la figura 2.8.

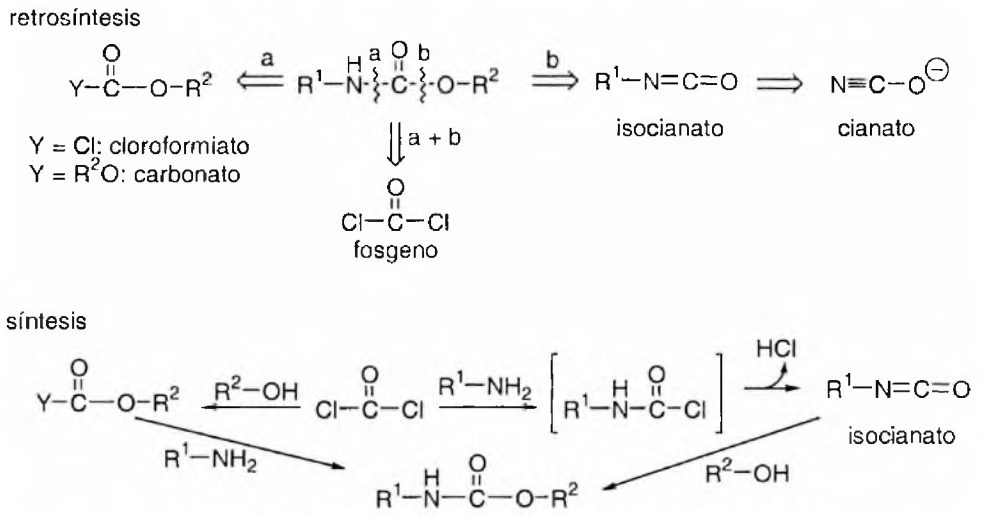


FIGURA 2.8. Métodos de obtención de carbamatos.

El método más frecuente para la obtención de carbamatos consiste en la reacción de un cloroformiato con una amina o amoniaco cuando se desea un carbamato no sustituido sobre el átomo de nitrógeno. A su vez, el cloroformiato procede de la reacción de un equivalente de alcohol con fosgeno. De esta forma se obtiene el *estiramato,* un relajante muscular, el hipnótico *etinamato* o el parasimpaticomimético *betanecol* (figura 2.9). No obstante, la reacción del fosgeno con exceso de un alcohol conduce a los correspondientes carbonatos, que pueden emplearse también en la síntesis de carbamatos por reacción con una amina.

Aunque menos empleados, los isocianatos son también precursores de carbamatos por reacción con alcoholes. En este caso se obtienen carbamatos sustituidos sobre el átomo de nitrógeno. Es interesante mencionar que los isocianatos proceden de la alquilación del cianato, que pese a tratarse de un anión bidentado da lugar a reacciones de *N*-alquilación con haluros de alquilo (figura 2.10).

2.3. Guanidinas

La síntesis de guanidinas se suele llevar a cabo por condensación entre una *S*-metiltiourea y una amina primaria (figura 2.11). Las *S*-metiltioureas se obtienen, a su vez, por alquilación de la correspondiente tiourea con yoduro de metilo. Es interesante señalar que la alquilación de las tioureas con electrófilos carbonados tiene lugar sobre el átomo de azufre, más blando que el de nitrógeno. Por otra parte, las tioureas se obtienen por tratamiento de isotiocianatos con aminas.

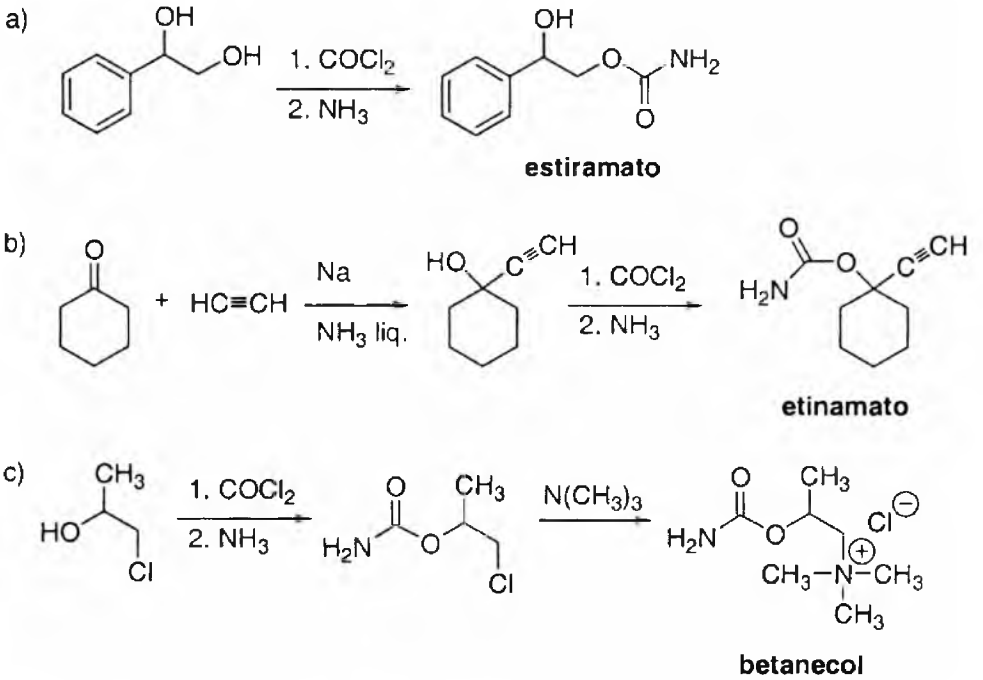


FIGURA 2.9. Síntesis de fármacos que contienen la función carbamato.

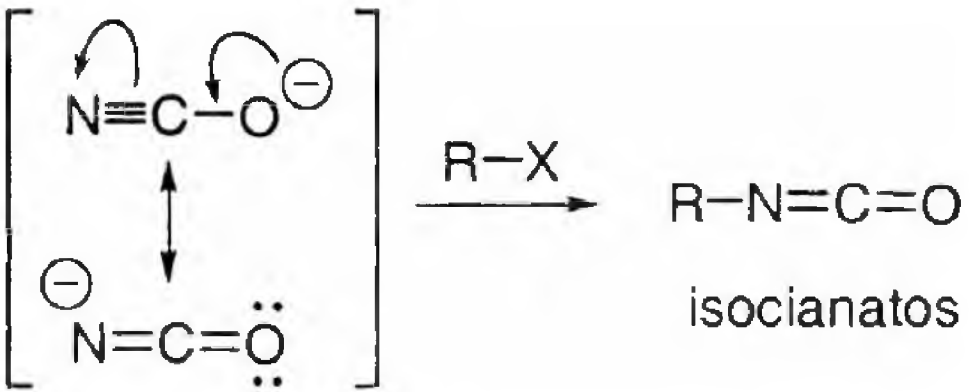
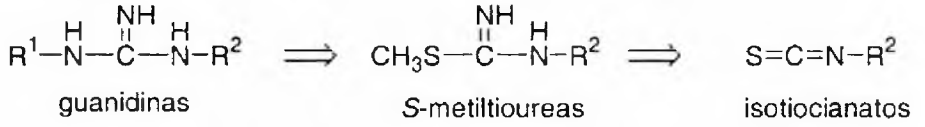
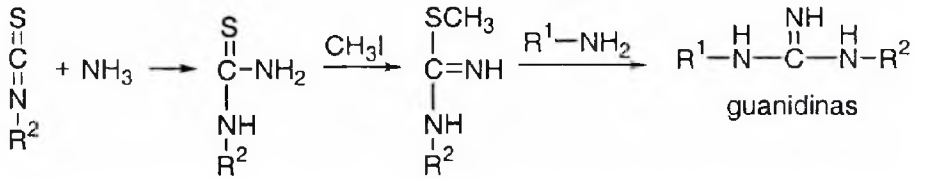


FIGURA 2.10. Reactividad del cianato frente a haluros de alquilo.

retrosíntesis



síntesis



FLGURA 2.11. Esquema general para la síntesis de guanidinas.

El antiarrítmico *meobentina* contiene una *N,N'*dimetilguanidina procedente de la reacción de la *S*-metiltiourea convenientemente sustituida con metilamina (figura 2.12).

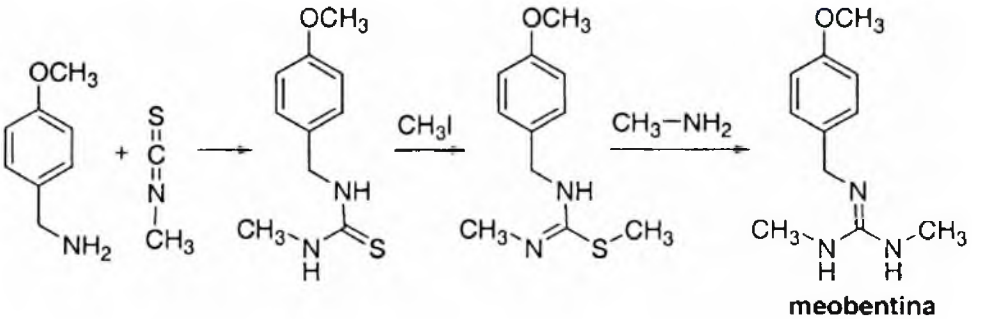


FIGURA 2.12. Síntesis de la meobentina.

El *guanadrel* es un antihipertensor que posee una estructura de guanidina. Su síntesis comprende la preparación de una amina primaria por el método de Gabriel. El posterior tratamiento de la misma con *S*-metiltiourea conduce al fármaco indicado (figura 2.13).

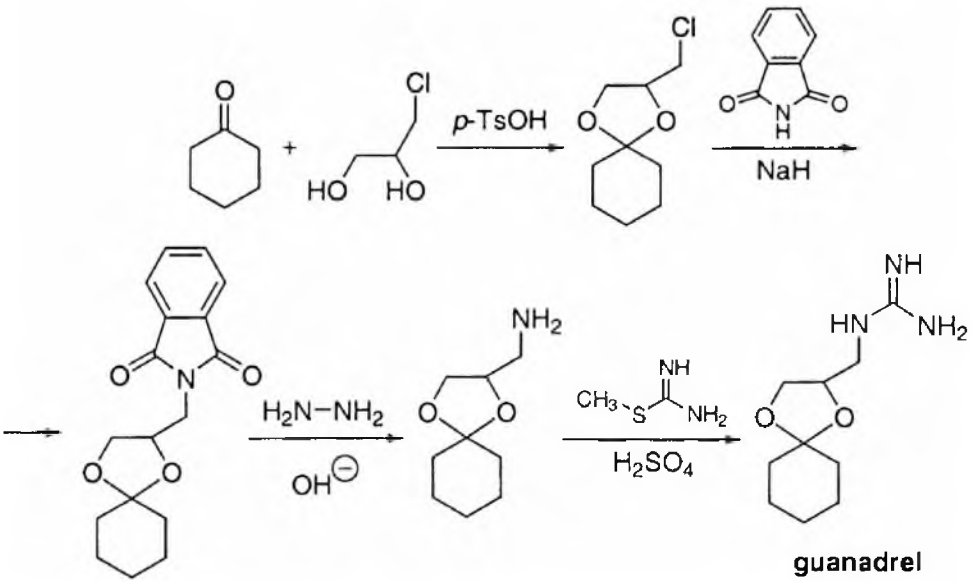


FIGURA 2.13. Síntesis del guanadrel.

2.4. Sistemas carbocíclicos

En este apartado se introducirán algunos de los procesos más representativos que conducen a la obtención de cicloalcanos de interés terapéutico. En el caso de ciclopropanos y ciclobutanos se prestará especial atención a los métodos que originan dichos sistemas a partir de precursores de cadena abierta. Para los derivados ciclopentánicos (a excepción de los análogos de prostaglandinas, que se tratarán en el capítulo 17), ciclohexánicos y sus homólogos superiores, resulta difícil elegir criterios que permitan una sistematización adecuada de los distintos métodos sintéticos que pueden emplearse para su obtención. Por ello, no los vamos a considerar de forma independiente sino que, a lo largo del texto, se irán comentando individualmente aquellos aspectos que se consideren de interés.

2.4.1. Ciclopropanos y ciclobutanos

La mayoría de los métodos sintéticos que conducen a *ciclopropanos* se basan en reacciones de inserción de carbenos sobre olefinas. Una reacción clásica es la de Simmons-Smith, en la que tiene lugar la formación de un carbeno *in situ* por descomposición de un dihaloalcano en presencia de zinc o, alternativamente, de dietilzinc. En la figura 2.14 se indica un ejemplo de esta reacción en el contexto de la

síntesis de un análogo de la vitamina D3 actualmente en desarrollo como anticanceroso.

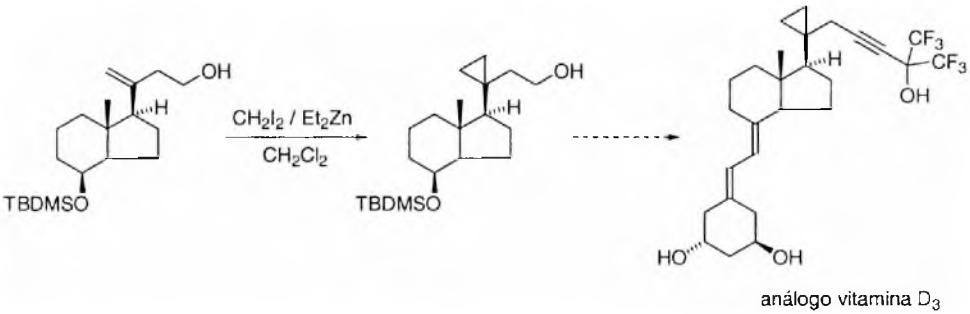


FIGURA 2.14. Síntesis de ciclopropanos por reacción de Simmons-Smith.

Un método alternativo para la generación de carbenos es la descomposición de diazocompuestos, como se ilustra en la síntesis del antiarrítmico *cifenlina* y del antidepresivo *tranilcipromina* (figura 2.15). La *cifenlina* contiene además un núcleo de 2-imidazolina. Los métodos generales de síntesis para este heterociclo se describen en el apartado 4.6.

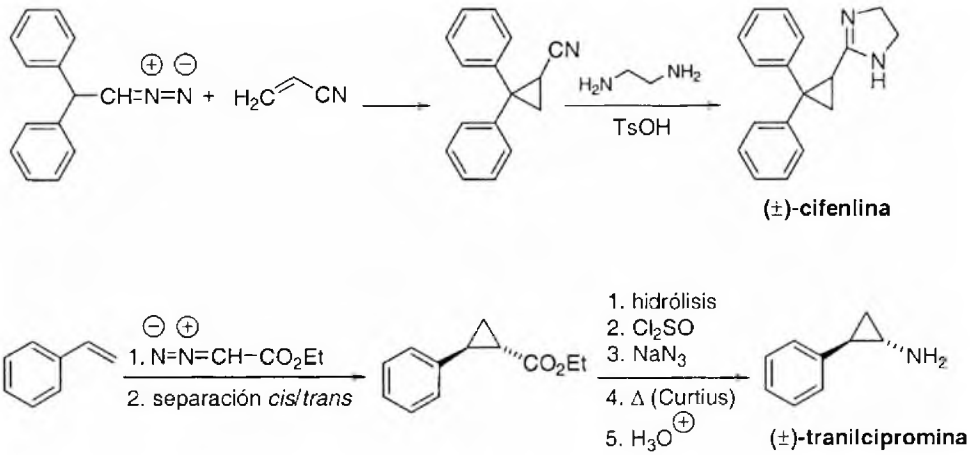


FIGURA 2.15. Síntesis de la (±)-cifenlina y de la (±)-tranilcipromina.

La síntesis de la *tranilcipromina* es también interesante por otros aspectos. Así, la reacción de inserción del carbeno conduce a la mezcla de isómeros *cis* y *trans* del 2-fenilciclopropanocarboxilato de etilo, que deben separarse en una etapa posterior. Por otra parte, el grupo amino procede de la reacción de degradación de Curtius, que consiste en la pirólisis de una acilazida para dar un isocianato. Dicho isocianato es precursor de

una amina primaria por hidrólisis o bien de carbamatos por tratamiento con un alcohol (figura 2.16).

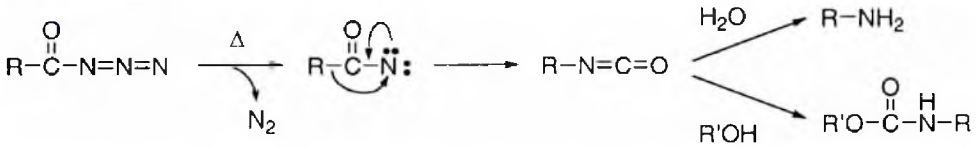


FIGURA 2.16. Degradación de Curtius de acilazidas.

Otro de los métodos generales de síntesis de ciclopropanos que encuentra aplicación en la síntesis de fármacos es la adición de iluros de azufre sobre sistemas carbonñicos α,β-insaturados. Debido a la elevada longitud del enlace C-S, esta transformación es poco sensible al impedimento estéreo. En la figura 2.17 se indica un ejemplo relacionado con los esteroides, un grupo de compuestos en el que esta reacción se emplea frecuentemente (véase el capítulo 14).

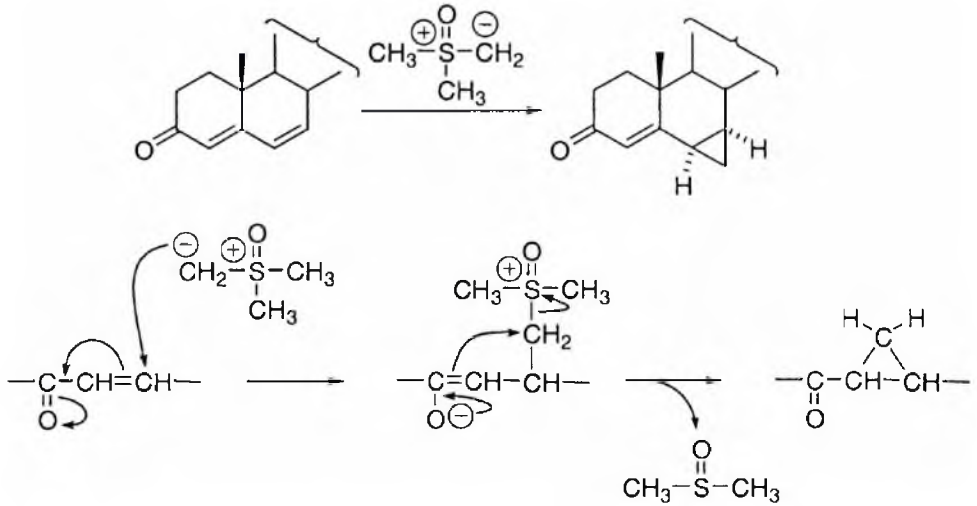


FIGURA 2.17. Formación de ciclopropanos por adición de iluros de azufre sobre cetonas α,β-insaturadas.

En ocasiones, la formación de ciclopropanos tiene lugar por doble alquilación de un grupo metileno activo con un electrófilo bidentado adecuado. La síntesis del antidepresivo *midalciprán* (figura 2.18) constituye un ejemplo de esta estrategia.

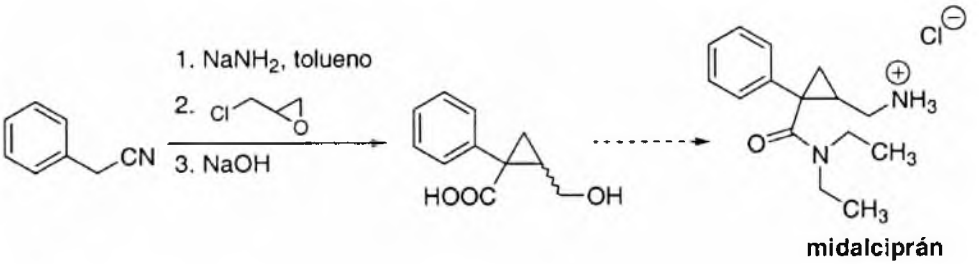


FIGURA 2.18. Síntesis del midalciprán.

La estrategia anterior es también una de las que suele emplearse para la síntesis de *ciclobutanos*. Un ejemplo lo encontramos en el antidepresivo y anorexígeno *(±)-sibutramina*, en el que la formación del anillo de ciclobutano tiene lugar por doble alquilación del grupo metileno del 4-clorofenilacetonitrilo con el 1,3-dibro-mopropano (figura 2.19).

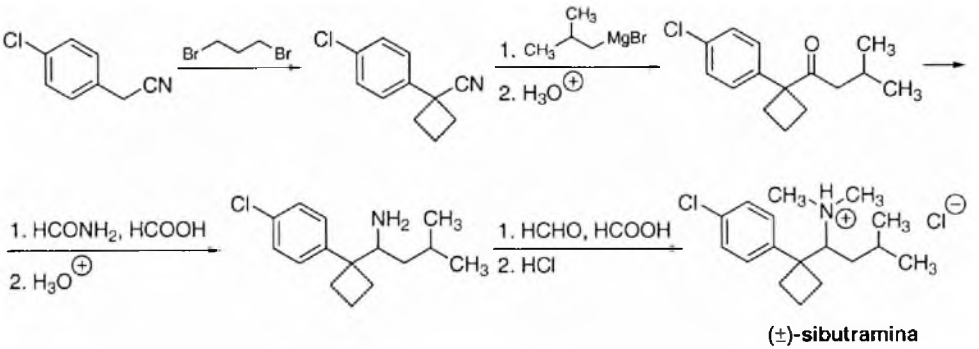


FIGURA 2.19. Síntesis de la (±)-sibutramina.

Las cicloadiciones fotoquímicas [2+2] constituyen uno de los métodos de síntesis de ciclobutanos mejor estudiados. Los sistemas de dobles enlaces conjugados (dienos, sistemas carbonílicos α,β-insaturados, derivados del acrilonitrilo, etc.) son los más adecuados para este tipo de reacciones, debido a que la conjugación del sistema permite que la absorción de energía para alcanzar el estado excitado tenga lugar a longitudes de onda mayores. En cualquier caso, estos procesos suelen llevarse a cabo en presencia de fotosensibilizadores. La síntesis del fármaco *lobaplatín* (figura 2.20) constituye un ejemplo de este tipo de reacciones.

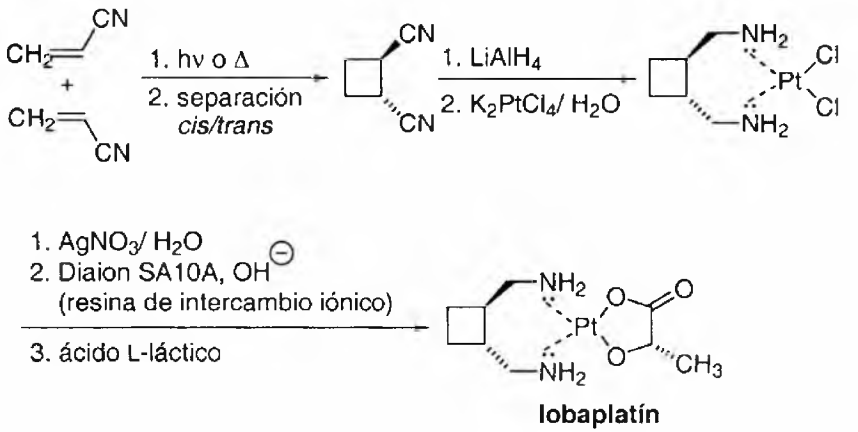


FIGURA 2.20. Síntesis del lobaplatín.

3
Sistemas carbocíclicos aromáticos

En este capítulo se tratarán los métodos generales de síntesis que permiten la obtención de familias de fármacos cuya característica estructural común es la presencia de sistemas carbocíclicos aromáticos sustituidos con una o varias cadenas, en general de tipo aminoalquilo. No obstante, hay que indicar que, de la mayoría de las familias estructurales recopiladas en este capítulo, se conocen en la actualidad análogos heterocíclicos diseñados por aplicación de los principios generales de la bioisostería. Sin embargo, la síntesis de dichos análogos se puede plantear, en la mayoría de los casos, por aplicación de los métodos generales que se indican para la familia estructural a la que pertenecen.

3.1. Derivados del ácido benzoico y de sus análogos sustituidos

Una de las familias más representativas de fármacos derivados del ácido benzoico es la que comprende diversos *benzoatos de aminoalquilo* empleados como *anestésicos locales*. La preparación de este tipo de compuestos se lleva a cabo a partir de cloruro de benzoilo y de un alcohol adecuado. Las síntesis de la *hexilcaína* y de la *piperocaína* constituyen ejemplos representativos (figura 3.1). Como se indica en dicha figura, la utilización de un aminoalcohol implica la protección del grupo ami-no, generalmente como hidrocloruro, con el fin de evitar la acilación del mismo.

Las benzamidas se encuentran presentes en fármacos con diversas aplicaciones terapéuticas. En general, se sintetizan por condensación entre el correspondiente haluro de acilo y una amina, como en el antiarrítmico *procainamida*, o bien por reac-ción entre una amina adecuada y un éster de un ácido benzoico convenientemente funcionalizado. La síntesis del antiemético y procinético *metoclopramida* constituye un ejemplo de esta última aproximación (figura 3.2)

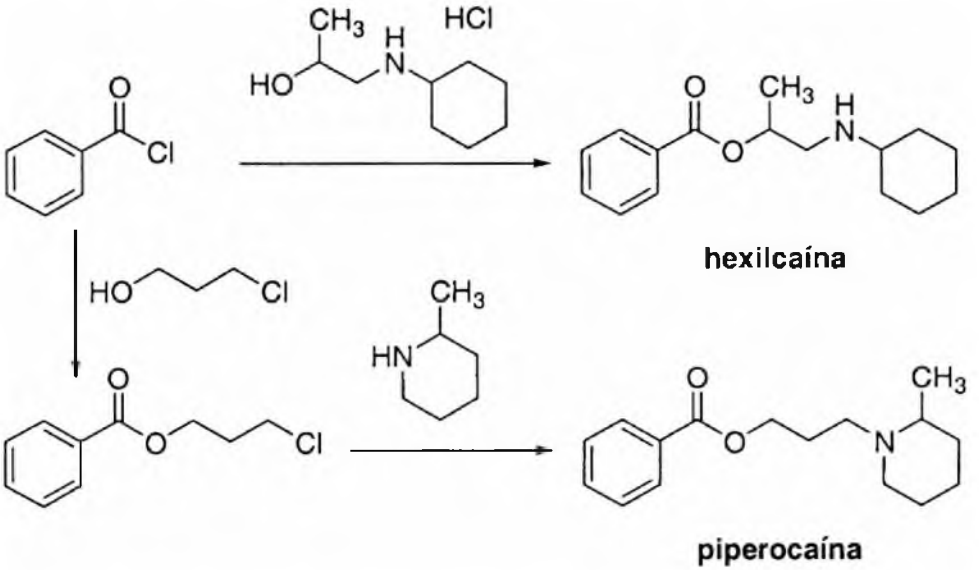


FIGURA 3.1. Síntesis de benzoatos de aminoalquilo.

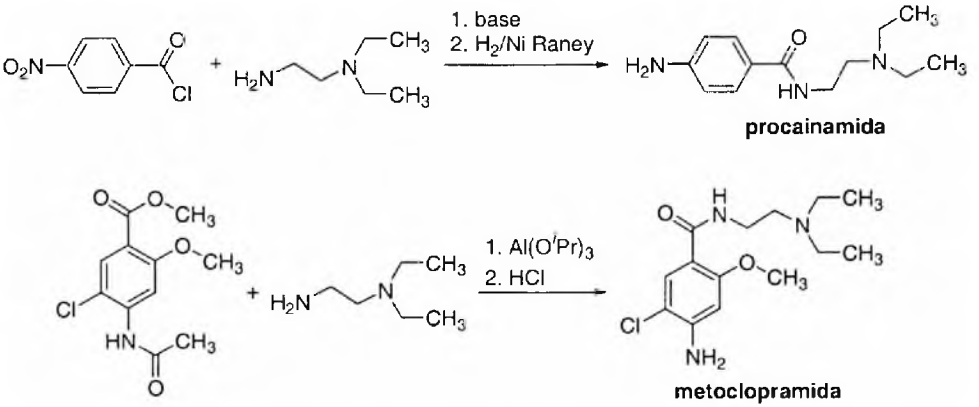


FIGURA 3.2. Síntesis de benzamidas.

Uno de los tipos de analgésicos y antiinflamatorios de uso más amplio es el grupo de los salicilatos, derivados del ácido salicílico (*o*-hidroxibenzoico). El ácido sali-cílico se obtiene a escala industrial por reacción, a presión y temperatura elevadas, entre el anhídrido carbónico y el fenóxido sódico seco (reacción de Kolbe-Schmitt). Formalmente, se trata de una sustitución electrófila sobre la posición *orto* del anión fenóxido (figura 3.3), un éster del ácido salicílico.

Desde el punto de vista terapéutico, son interesantes tanto los ásteres del ácido salicílico como las amidas (salicilamidas). La síntesis de ambos tipos de derivados se lleva a cabo por métodos convencionales, como se ilustra en el caso del analgésico *benorilato* (figura 3.4), un éster del ácido salicílico.

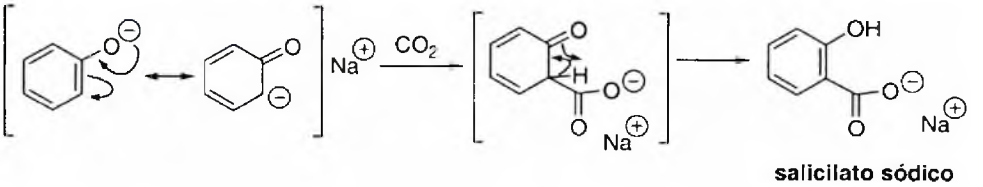


FIGURA 3.3. Síntesis de Kolbe del ácido salicílico.

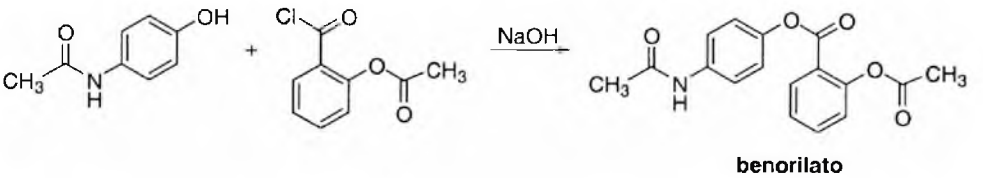


FIGURA 3.4. Síntesis del benorilato.

Los derivados del ácido antranílico (2-aminobenzoico) presentan también importantes aplicaciones terapéuticas como analgésicos y antiinflamatorios. Su síntesis se basa en la reacción de Ullmann, que consiste en la condensación, en caliente, entre un haluro arílico y un derivado de la anilina catalizada por sales de cobre (II) (figura 3.5).

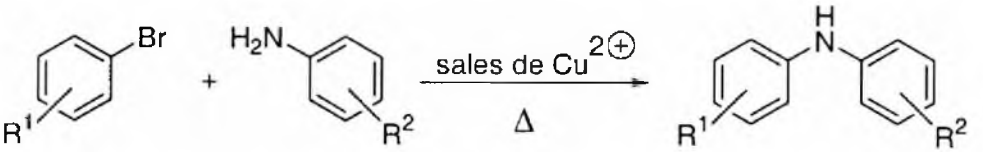


FIGURA 3.5. Condensación de Ullmann.

Aunque esta transformación puede considerarse formalmente una sustitución nucleófila aromática, la necesidad de sales de cobre para que la reacción tenga lugar y el que no sea necesaria la presencia de grupos desactivantes sobre el anillo aromático indican la participación de especies radicalarias en este proceso. El *ácido mefenámico* representa un ejemplo de un ácido antranílico que se obtiene de este modo (figura 3.6).

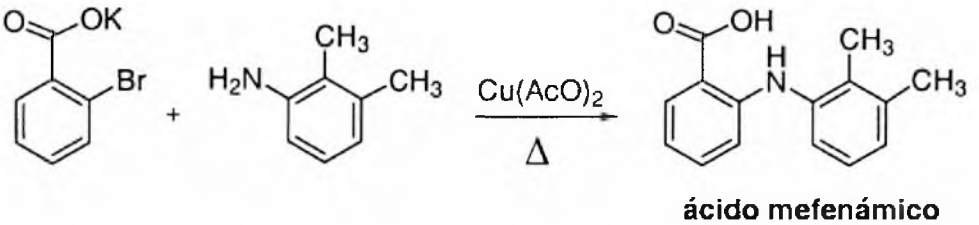


FIGURA 3.6. Síntesis del ácido mefenámico por condensación de Ullmann.

3.2. Derivados de ácidos arilacéticos y arilpropiónicos

Los derivados de *ácidos arilacéticos* y *arilpropiónicos* constituyen dos de las familias más representativas de fármacos antiinflamatorios. Dado el enorme interés terapéutico de estos fármacos, se han desarrollado numerosos métodos sintéticos para su obtención. Algunos de éstos se indican en el esquema retrosintético de la figura 3.7.

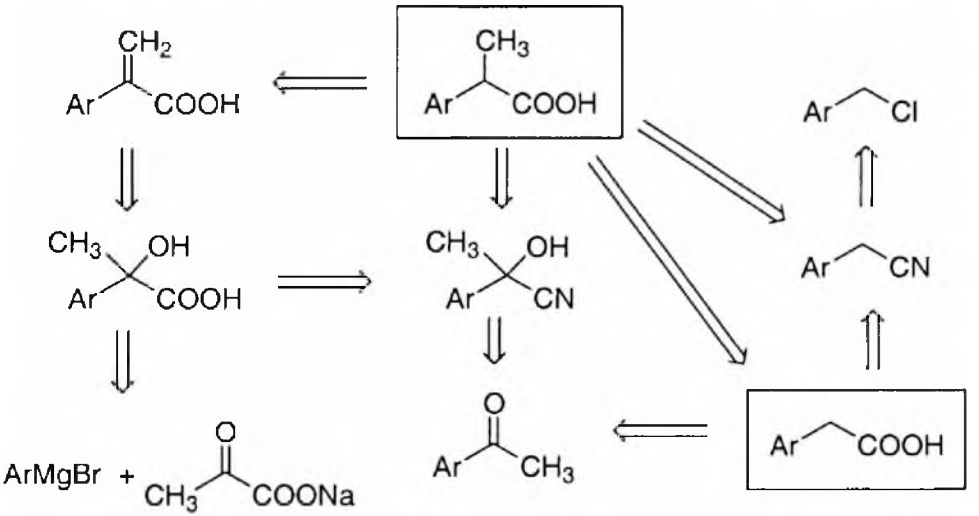


FIGURA 3.7. Métodos generales de síntesis de ácidos arilacéticos y arilpropiónicos.

Los ácidos arilacéticos pueden obtenerse de forma satisfactoria por sustitución nucleófila de un haluro bencílico con cianuro y posterior hidrólisis del nitrilo resultante, como se ilustra en la síntesis del *alclofenac*. En este caso, el haluro bencílico procede de una reacción de clorometilación del anillo aromático (figura 3.8).

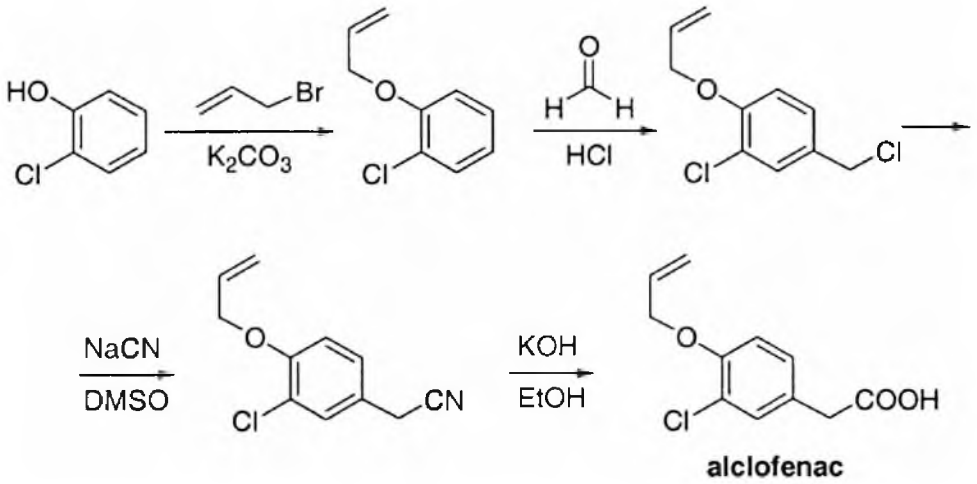


FIGURA 3.8. Síntesis del alclofenac.

Un método clásico para la síntesis de ácidos arilacéticos es el basado en la reacción de Willgerodt-Kindler a partir de aril metil cetonas. Esta reacción, cuyo mecanismo no está del todo esclarecido, conduce a ácidos arilalquilcarboxílicos a partir de aril alquil cetonas por tratamiento de éstas con azufre en presencia de una amina secundaria, que suele ser morfolina (figura 3.9). El rendimiento de la reacción depende de la longitud del grupo alquilo, siendo tanto más bajo cuanto más largo sea éste.

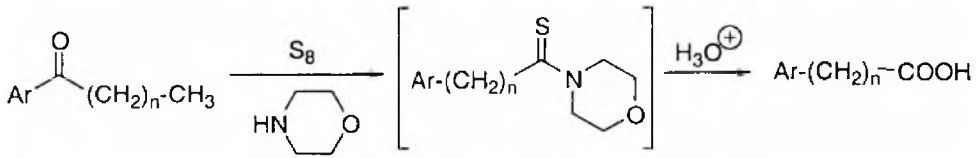


FIGURA 3.9. Reacción de Willgerodt-Kindler.

A partir de acetofenonas, la reacción de Willgerodt-Kindler conduce a ácidos arilacéticos que, por alquilación en la posición a respecto al grupo carboxilato, originan los correspondientes ácidos arilpropiónicos (figura 3.10).

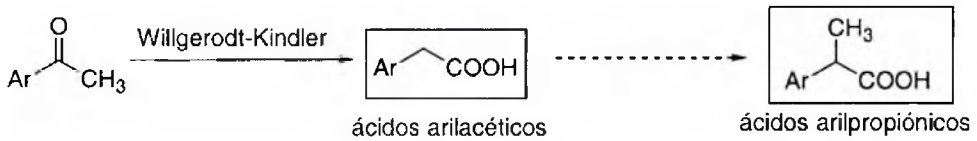


FIGURA 3.10. Síntesis de ácidos arilacéticos y arilpropiónicos por reacción de Willgerodt-Kindler.

Esta transformación puede llevarse a cabo por tratamiento del éster del ácido arilacético con una base seguido de alquilación con sulfato de dimetilo. Sin embargo, en la práctica, la síntesis de ácidos arilpropiónicos a partir de ácidos arilacéticos se lleva a cabo mediante la activación previa de la posición a alquilar por reacción con un carbonato. La alquilación del malonato intermedio resultante, seguida de hidrólisis básica y descarboxilación, permite obtener los ácidos arilpropiónicos deseados. Esta secuencia se ilustra con la síntesis del antiinflamatorio *flurbiprofeno* (figura 3.11).

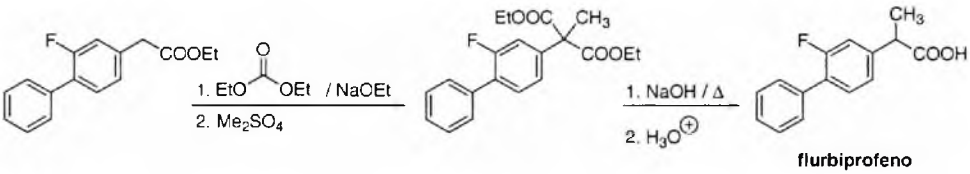


FIGURA 3.11. Síntesis del flurbiprofeno por alquilación de un malonato intermedio.

Alternativamente, la reacción entre un reactivo de Grignard adecuado y el piru-vato sódico conduce a un ácido 2-aril-2-hidroxipropiónico, cuya deshidratación proporciona un ácido 2-arilacrílico. Por hidrogenación catalítica de éste se obtienen los correspondientes ácidos 2-arilpropiónicos. La síntesis que se muestra en la figura 3.12 para el *flurbiprofeno* se basa en esta ruta. Los ácidos 2-aril-2-hidroxipro-piónicos intermedios en esta secuencia pueden también reducirse directamente a ácidos 2-arilpropiónicos por tratamiento con cloruro de estaño (II).

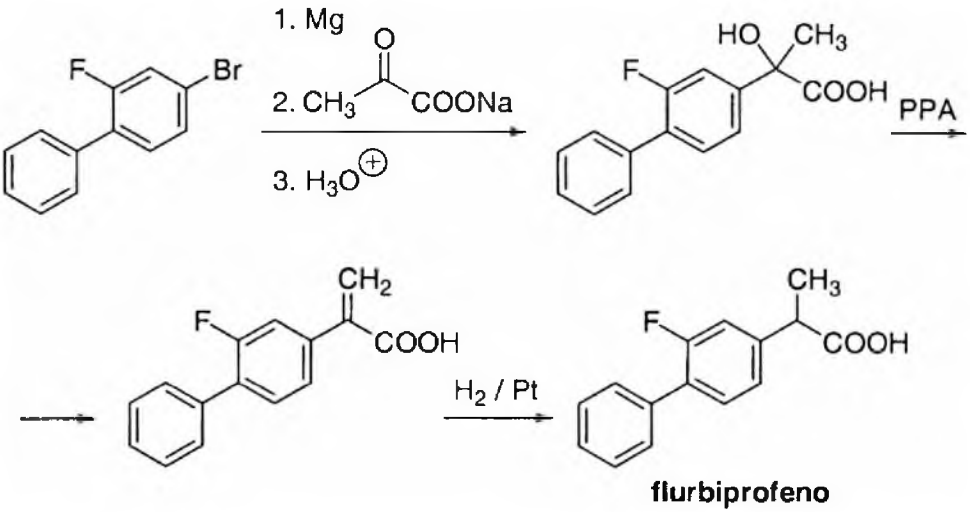


FIGURA 3.12. Síntesis del flurbiprofeno por hidrogenación de un ácido 2-arilacrílico.

La síntesis del flurbiprofeno, al igual que la de otros compuestos biarílicos relacionados, plantea el problema adicional de la preparación del sistema bifenílico. Una aproximación clásica a estos sistemas es la reacción de Ullmann, ya comentada en el apartado anterior. Sin embargo, se han desarrollado métodos más eficaces que permiten el acoplamiento de sistemas aromáticos en procesos catalizados por paladio. Entre ellos, cabe destacar la reacción de Suzuki entre ácidos aril-borónicos y haluros de arilo, así como la condensación de Stille entre haluros de arilo y arilestannanos o triflatos de arilo (figura 3.13). En general, este tipo de condensaciones conducen a los correspondientes sistemas biarílicos con elevados rendimientos.

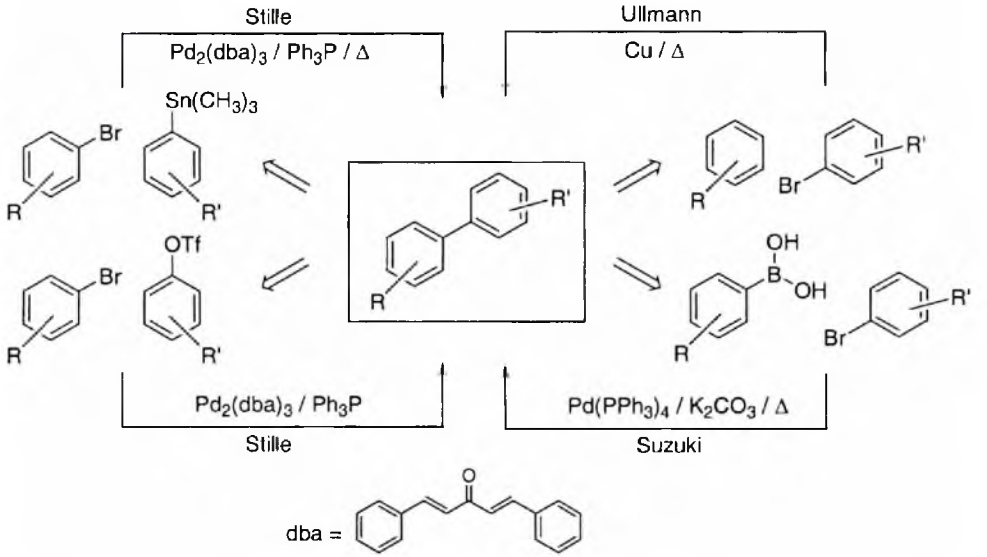


FIGURA 3.13. Síntesis de sistemas biarílicos por reacciones de acoplamiento.

Por último, otro método para la obtención de ácidos arilpropiónicos es el que parte de acetofenonas convenientemente funcionalizadas en el anillo aromático. Así, la formación de una cianhidrina y su tratamiento con ácido yodhídrico y fósforo conduce, en una sola etapa, a los correspondientes ácidos arilpropiónicos por reducción simultánea del grupo hidroxilo bencílico e hidrólisis del nitrilo. Uno de los métodos de síntesis para el *ibuprofeno* se basa en esta secuencia (figura 3.14).

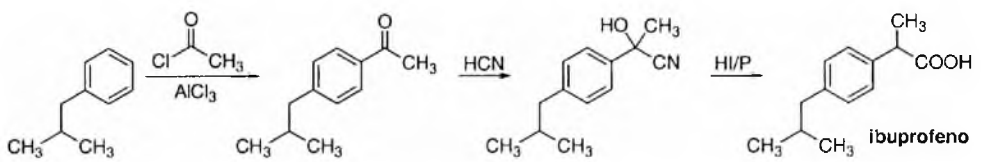


FIGURA 3.14. Síntesis del ibuprofeno a partir de una cianhidrina.

3.3. Derivados de ácidos ariloxiacéticos (fibratos)

Los fibratos (ácidos 2-ariloxi-2-metilpropiónicos), que presentan actividad como antihipercolesterolémicos, se obtienen por reacción entre un arilóxido y el 2,2-diclo-ro-3,3-dimetiloxirano. Este último se forma *in situ* por condensación en medio básico entre la acetona y el cloroformo (figura 3.15). El *fenofibrato* es uno de los muchos fármacos de esta familia que se sintetiza de acuerdo con este método general (figura 3.16).

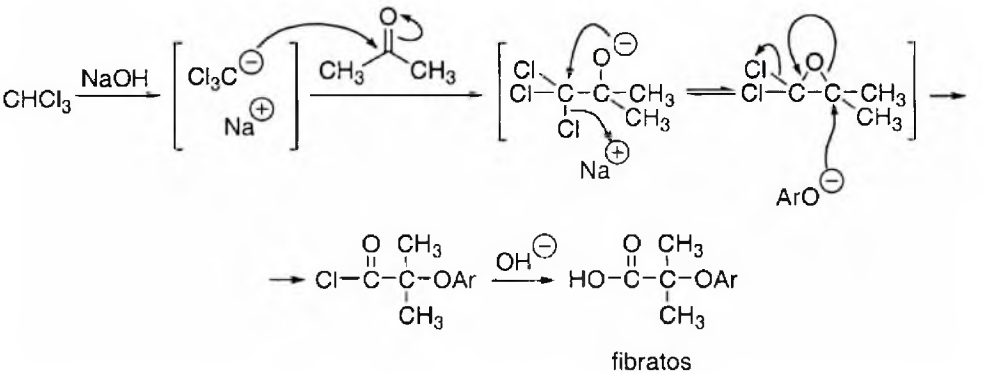


FIGURA 3.15. Síntesis de fibratos.

Alternativamente, se encuentran descritas en la literatura síntesis de fibratos basadas en la sustitución nucleófila de un arilóxido sobre un éster del ácido -bro-moisobutírico. El *bezafibrato* constituye un ejemplo de esta aproximación (figura 3.17).

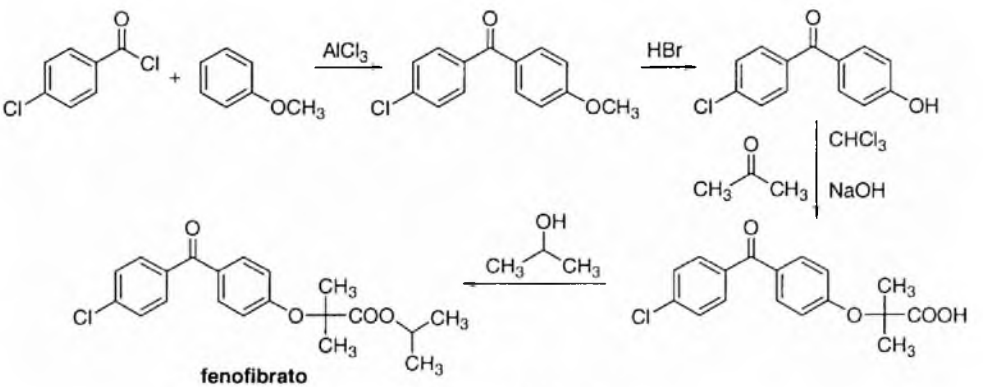


FIGURA 3.16. Síntesis del fenofibrato.

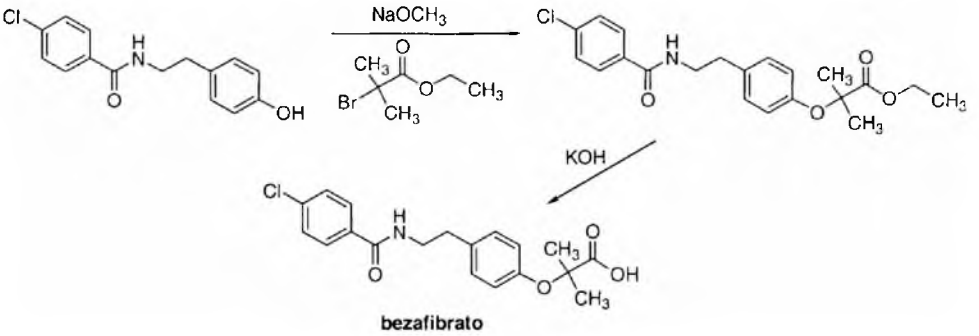


FIGURA 3.17. Síntesis del bezafibrato.

3.4. Arilalquilaminas

Bajo esta denominación se reúne un grupo heterogéneo de fármacos con una gran diversidad estructural. En función del tipo de reacción requerido para la elaboración del esqueleto carbonado de las familias más representativas, su estudio puede plantearse de acuerdo con los siguientes criterios.

3.4.1. Formación de un enlace C-C por reacción entre aniones bencílicos y sales de aziridinio

La reacción entre aniones bencílicos y sales de aziridinio es uno de los métodos empleados con mayor frecuencia en la síntesis de *aminoésteres*, *aminoamidas* (antimuscarínicos y/o analgésicos), *aminocetonas* relacionadas con analgésicos del grupo de la metadona, así como en *diarilpropilaminas*, un grupo heterogéneo de fármacos entre los que se encuentran antihistamínicos, vasodilatadores o anties-pasmódicos, entre otros (figura 3.18).

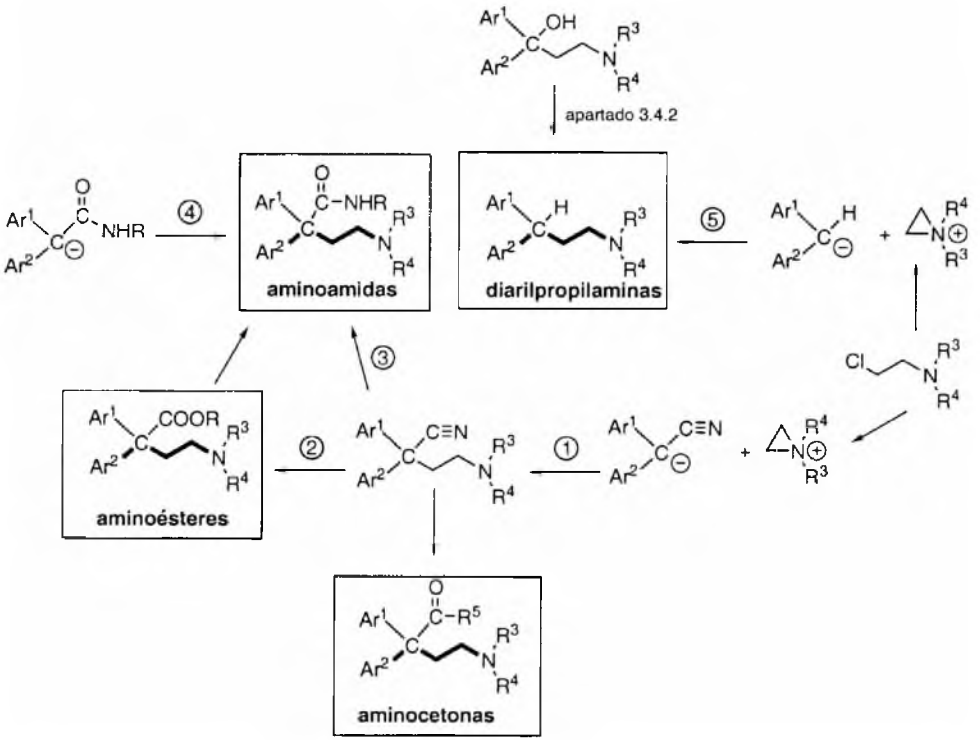


FIGURA 3.18. Métodos generales para la obtención de arilalquilaminas por alquilación de aniones bencílicos. (En negrita se indica el fragmento de arilalquilamina.)

Los derivados del acetonitrilo doblemente sustituidos con grupos aromáticos presentan un protón ácido. En presencia de bases fuertes, como los amidu-ros, dan lugar a un anión bencílico estabilizado y capaz de reaccionar con sales de aziridinio (figura 3.18, vía 1), sales que suelen provenir de βx-haloalquilami-nas convenientemente sustituidas. La construcción del esqueleto carbonado del analgésico *metadona* (figura 2.5) o la del antiespasmódico *isopropamida* son dos de los muchos ejemplos de esta aproximación para la síntesis de aminocetonas (figura 3.19). El diarilacetonitrilo intermedio empleado en la síntesis de aminocetonas puede ser también un precursor de aminoésteres (figura 3.18, vía 2) o de aminoamidas (vía 3) por transformaciones funcionales del grupo ciano. Alternativamente, las aminoamidas pueden obtenerse a partir de diarilaceta-midas (vía 4) mediante un proceso similar al indicado anteriormente para la obtención de aminocetonas a partir de diarilacetonitrilos. Un ejemplo de esta aproximación se encuentra en el analgésico *dextromoramida,* cuya síntesis se indica en la figura 3.20. En la posición doblemente bencílica (a respecto a la amida) se genera el

nucleófilo que ha de reaccionar sobre la β-cloroetilamina.

En sistemas diarilmetilénicos en los que alguno de los anillos aromáticos es de tipo π-deficiente (capítulo 5) o bien presenta sustituyentes atrayentes de electrones que aumentan el carácter ácido de los protones bencílicos, la reacción con amiduros conduce igualmente a la formación del anión en posición ben-cílica (vía 3, figura 3.18). En la síntesis del antihistamínico *clorfeniramina* se aprovecha esta circunstancia para construir el esqueleto carbonado (figura 3.21).

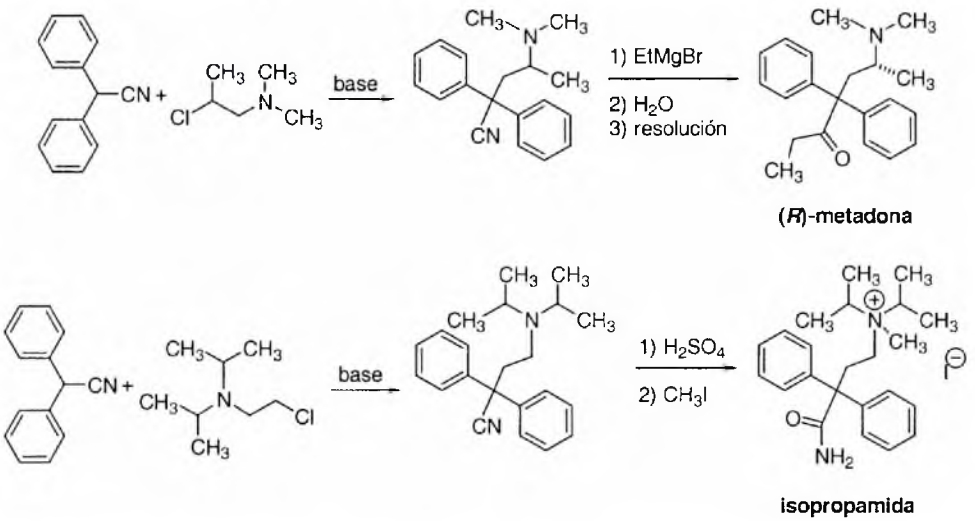


FIGURA 3.19. Síntesis de la (*R*)-metadona y de la isopropamida.

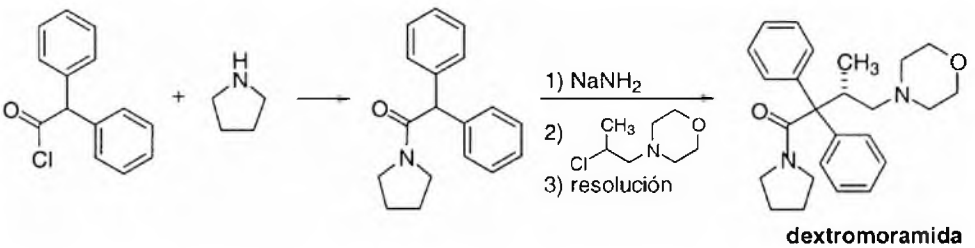


FIGURA 3.20. Síntesis de la dextromoramida.

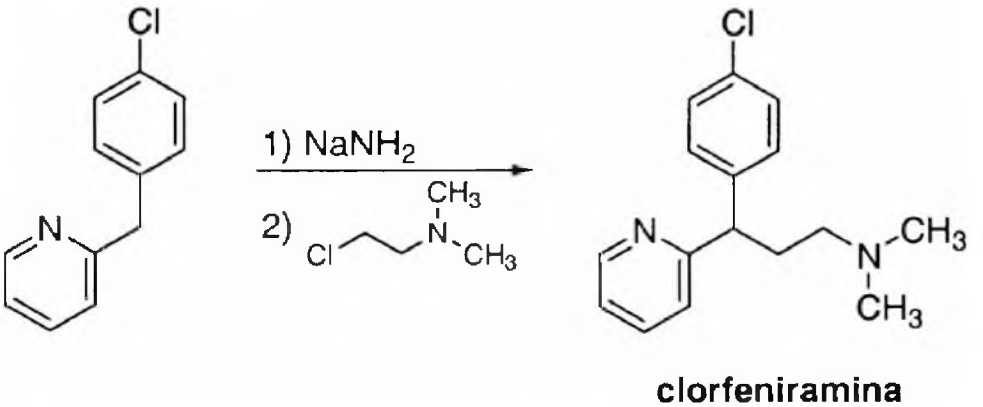


FIGURA 3.21. Síntesis del piperidolato.

3.4.2. Reacción de Mannich sobre arilcetonas

La reacción de Mannich conduce a β-aminocetonas por formación de un enlace C-C. Dichos compuestos proceden de la condensación entre una sal de iminio, que suele generarse en el seno de la reacción, y el átomo de carbono en posición α de una cetona. La sal de iminio se forma, a su vez, por reacción entre una amina secundaria y un aldehido, en condiciones de catálisis ácida o básica (figura 3.22).

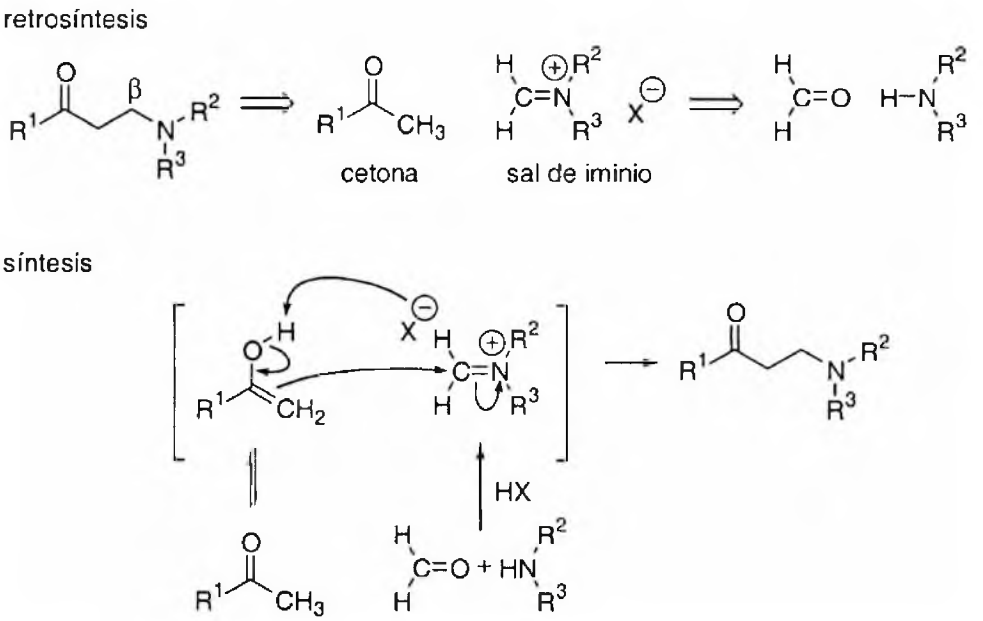


FIGURA 3.22. Reacción de Mannich.

Las β-aminocetonas resultantes de la reacción de Mannich son intermedios útiles para la obtención de sistemas de arilalquilamina que forman parte de la estructura de *aminoalcoholes* antimuscarínicos, *ésteres de aminoalquilo* relacionados con los analgésicos opioides y *diarilpropilaminas* antihistamínicas, entre otros (figura 3.23).

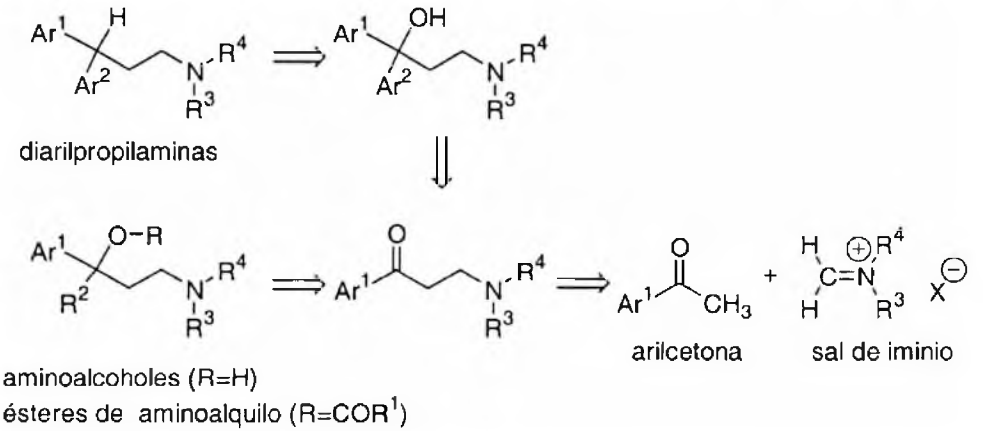


FIGURA 3.23. Sistemas en los que la estructura de arilalquilamina se obtiene por reacción

La *cicrimina* es un antimuscarínico que se obtiene por adición de bromuro de ciclopentilmagnesio sobre una arilcetona. Ésta procede de la reacción de Mannich entre la acetofenona y la sal de iminio formada a partir del formaldehído y de la piperidina (figura 3.24).

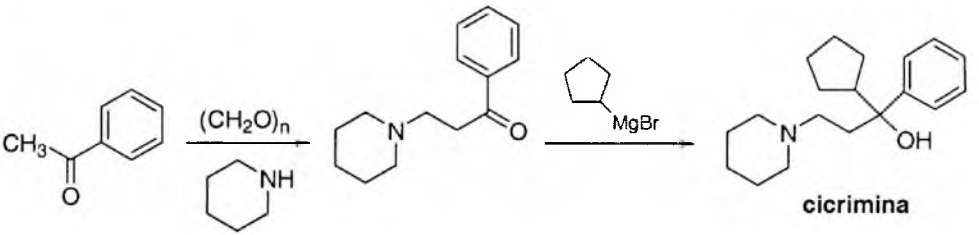


FIGURA 3.24. Síntesis de la cicrimina.

Análogamente, el analgésico *dextropropoxifeno* también se obtiene por adición de un reactivo de Grignard sobre una arilcetona resultante de una reacción de Mannich (figura 3.25). De este modo se pueden obtener arilalquilaminas sustituidas con un grupo metilo en posición β respecto al grupo amino. Esta secuencia constituye una alternativa más eficaz que la indicada en la figura 3.20 para la obtención de este tipo de sistemas.

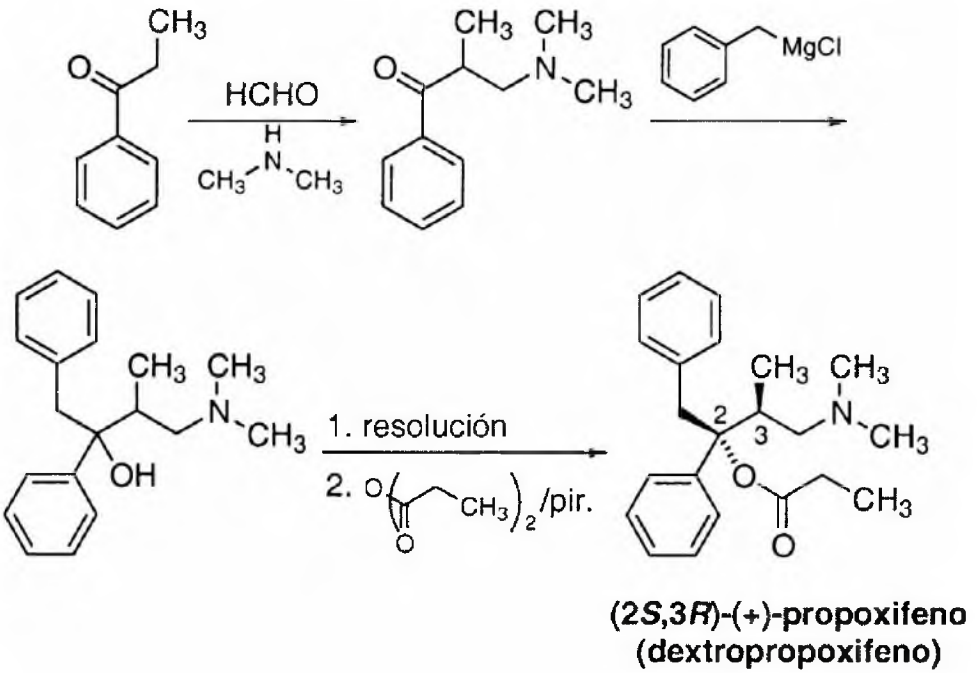


FIGURA 3.25. Síntesis del dextropropoxifeno.

Por último, indicar que los alcoholes terciarios que se forman tras la adición del reactivo de Grignard sobre el producto de la reacción de Mannich pueden ser precursores de arilalquilaminas por deshidratación y reducción de la olefina resultante. De esta manera se obtiene el antihistamínico *tolpropamina* (figura 3.26).

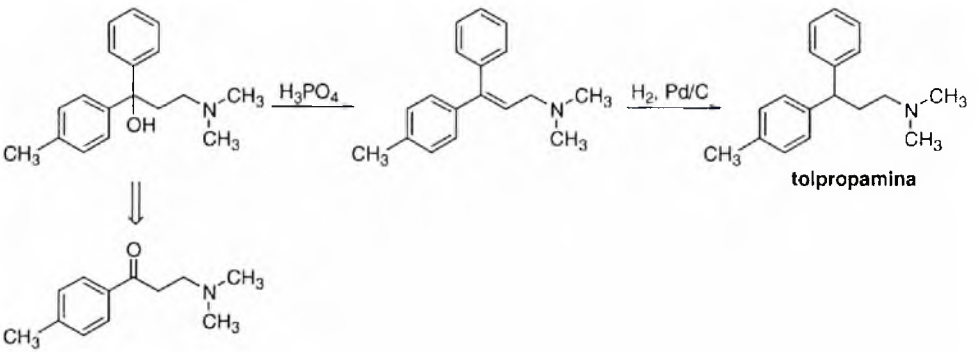


FIGURA 3.26. Síntesis de la tolpropamina.

3.4.3. Ariletilaminas

Las ariletilaminas constituyen una familia particular de arilalquilaminas cuya síntesis puede plantearse según diversas aproximaciones (figura 3.27).

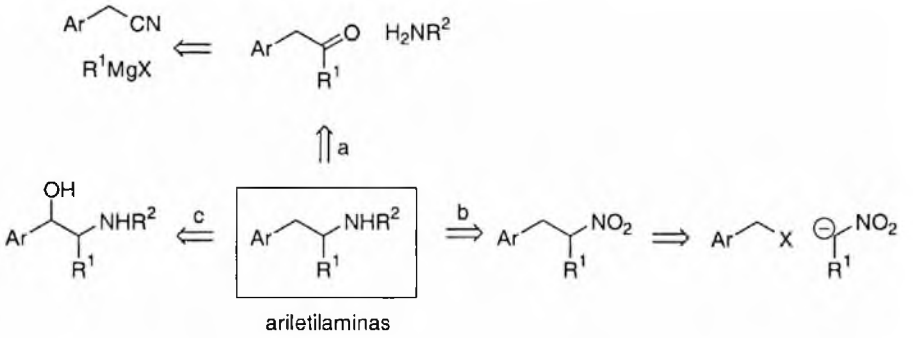


FIGURA 3.27. Métodos generales de síntesis de ariletilaminas.

Uno de los métodos más habituales es la aminación reductora sobre una ceto-na o un aldehido adecuado. Conviene recordar que la aminación reductora es uno de los métodos más útiles para la síntesis de aminas secundarias y terciarias. Esta reacción consiste en el tratamiento de un compuesto carbonílico (aldehído o ceto-na) con una amina primaria o secundaria para dar una imina o una sal de iminio, respectivamente. Estas especies no suelen aislarse y conducen a las correspondientes aminas en presencia de un reductor (figura 3.28).

La reducción de la imina o de la sal de iminio tiene lugar por hidrogenación catalítica o por tratamiento con borohidruro de sodio. Sin embargo, es mucho más conveniente el empleo de cianoborohidruro de sodio (NaBH3CN) a un pH tam-ponado de alrededor de 5. En estas condiciones, el hidruro es capaz de reducir la imina o sal de iminio intermedia sin afectar al compuesto carbonílico de partida. Así, la aminación reductora puede llevarse a cabo en una sola operación sintética (proceso "one-pot") por reacción de la amina y del compuesto carbonílico en presencia de NaBH3CN. El adrenérgico indirecto *prolintano* se obtiene por aminación reductora a partir de una cetona adecuada por hidrogenación catalítica. Ésta a su vez es el resultado de la reacción del fenilacetonitrilo con bromuro de propilmag-nesio (figura 3.29).

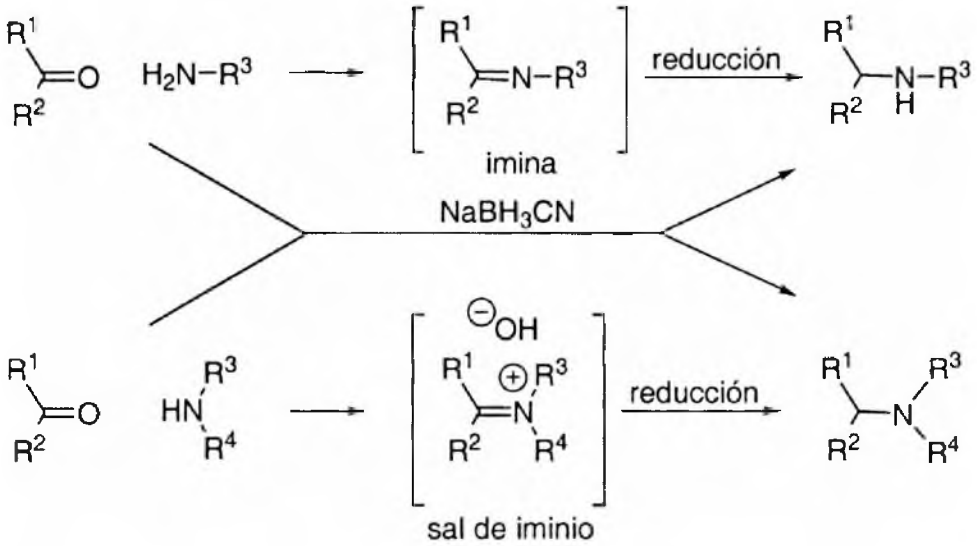


FIGURA 3.28. Aminación reductora de compuestos carbonílicos.

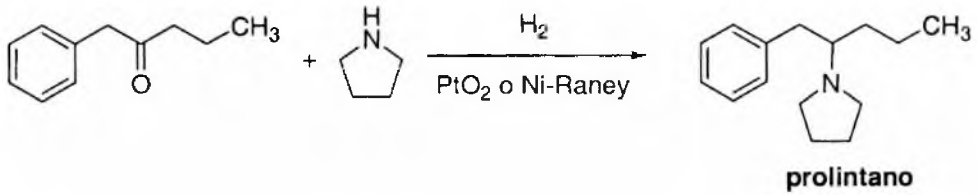


FIGURA 3.29. Síntesis del prolintano.

Otro de los métodos frecuentes para la obtención de ariletilaminas es el basado en el empleo de la condensación nitroaldólica (reacción de Henry). El tratamiento en medio básico de un nitroalcano da lugar a un anión estabilizado capaz de adicionarse sobre haluros de alquilo o sobre compuestos carbonílicos. En ambos casos, la reducción de los nitroderivados intermedios conduce a las correspondientes aminas primarias (figura 3.30). La síntesis del adrenérgico indirecto *clorfentermi-na* representa un ejemplo de la aplicación de esta reacción en la síntesis de ariletilaminas (figura 3.31).

La reacción de Henry resulta también adecuada para la obtención de arileta-nolaminas por adición de un nitroalcano sobre un aldehido aromático (apartado 3.6). Por último, cabe señalar que las ariletilaminas pueden obtenerse a partir de las correspondientes ariletanolaminas por hidrogenolisis del grupo hidroxilo ben-cílico. La obtención de la (*S*)-metanfetamina (figura 3.32) es un ejemplo ilustrativo de esta estrategia.

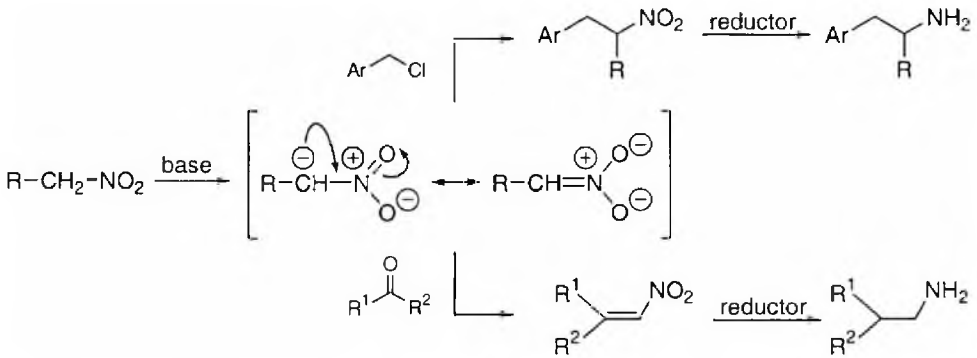


FIGURA 3.30. Síntesis de aminas primarias a partir de nitroderivados.

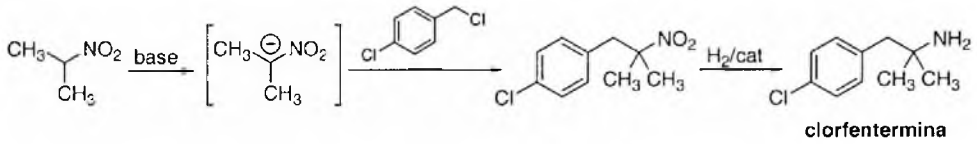


FIGURA 3.31. Síntesis de la clorfentermina.

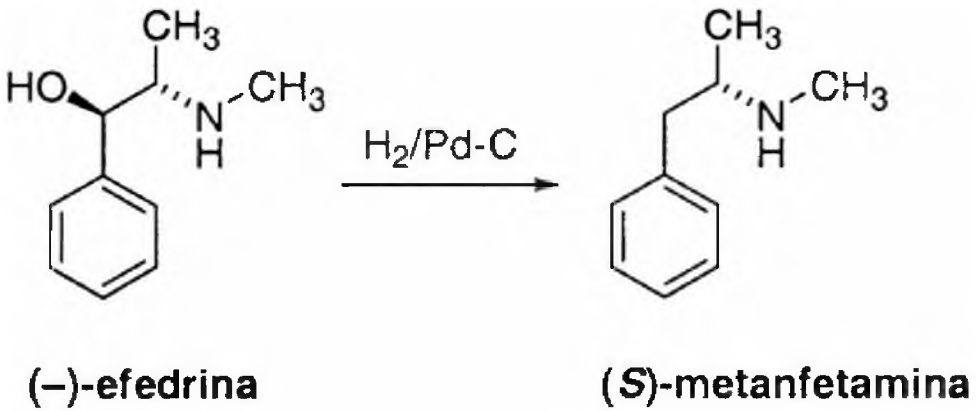


FIGURA 3.32. Síntesis de la (*S*)-metanfetamina por hidrogenolisis de la (-)-efedrina.

3.5. Éteres de aminoalquilo (2-alcoxietilaminas) y 1,2-etilendiaminas

Estas estructuras básicas se encuentran en un amplio grupo de fármacos en el que predominan los *antihistamínicos H1* y los *anticolinérgicos*. En la figura 3.33 se indican las aproximaciones sintéticas más habituales para este tipo de compuestos. En general, los grupos R1 y R2 suelen ser sistemas aromáticos, tanto grupos fenilo como derivados

de la piridina o del tiofeno.

El esqueleto de la *clorfenoxamina* (figura 3.34), una 2-alcoxietilamina, se construye siguiendo la aproximación *a* indicada en la figura 3.33.

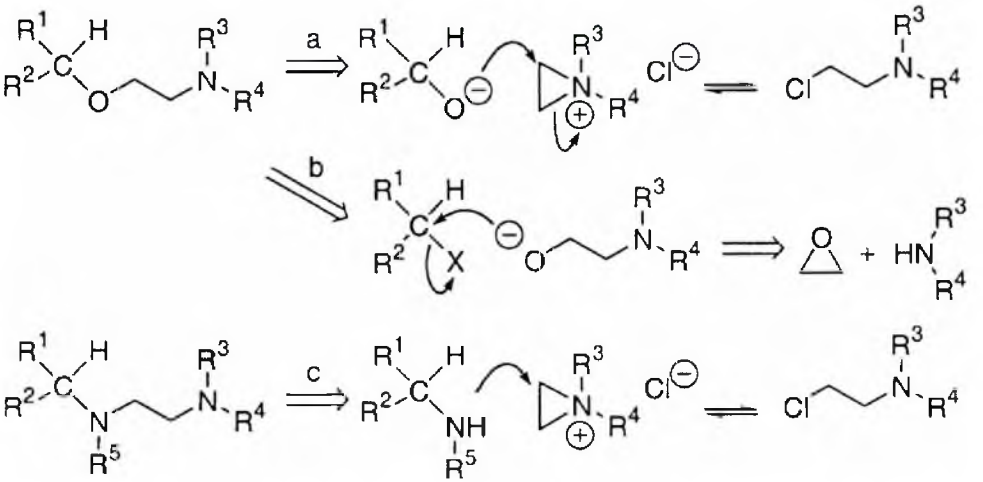


FIGURA 3.33. Métodos de síntesis para 2 -alcoxietilaminas y 1,2-etilendiaminas.

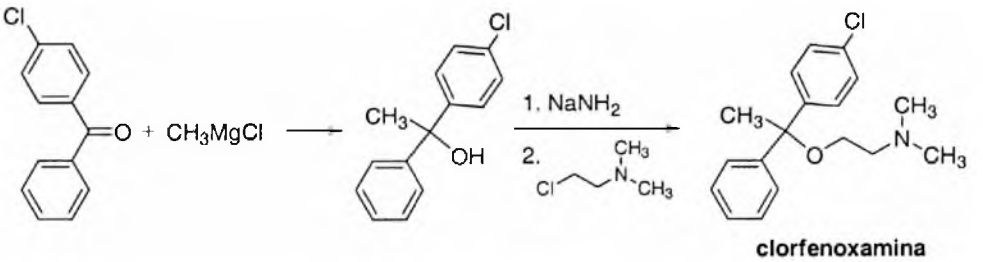


FIGURA 3.34. Síntesis de la clorfenoxamina.

Alternativamente, este tipo de compuestos pueden obtenerse por reacción entre un haluro bencílico y un alcóxido de dialquilaminoetilo. El antihistamínico *difen-hidramina* (figura 3.35) se obtiene siguiendo este procedimiento.

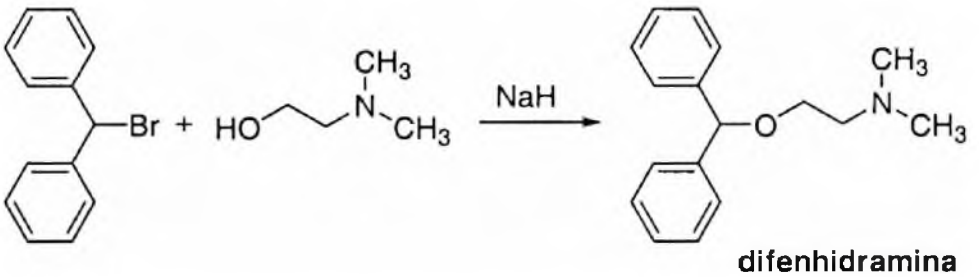


FIGURA 3.35. Síntesis de la difenhidramina.

3.6. Ariletanolaminas

Las ariletanolaminas abarcan una de las familias más numerosas de fármacos capaces de modificar las respuestas del sistema adrenérgico. Por ello sus aplicaciones terapéuticas'son numerosas. En cuanto a su preparación, la síntesis de la mayoría de estos compuestos se basa en alguno de los métodos generales que se indican en la figura 3.36.

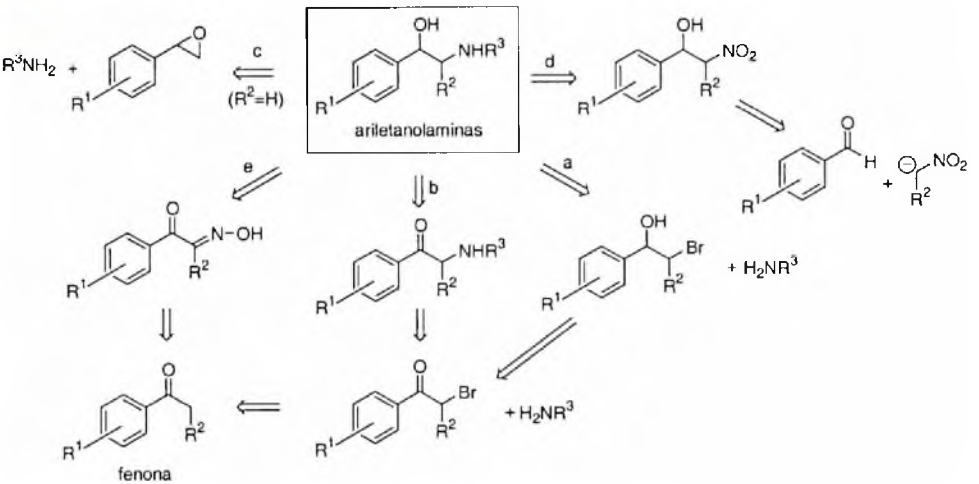


FIGURA 3.36. Métodos generales de síntesis de ariletanolaminas.

Las aproximaciones *a* y *b* suponen reacciones de sustitución nucleófila de aminas primarias o secundarias sobre halohidrinas o a-halocetonas, respectivamente. En ambos casos, el precursor común es la correspondiente fenona. La síntesis de la *clorprenalina* y de la *bufenina* (figura 3.37) son dos de los numerosos ejemplos descritos basados en esta aproximación.

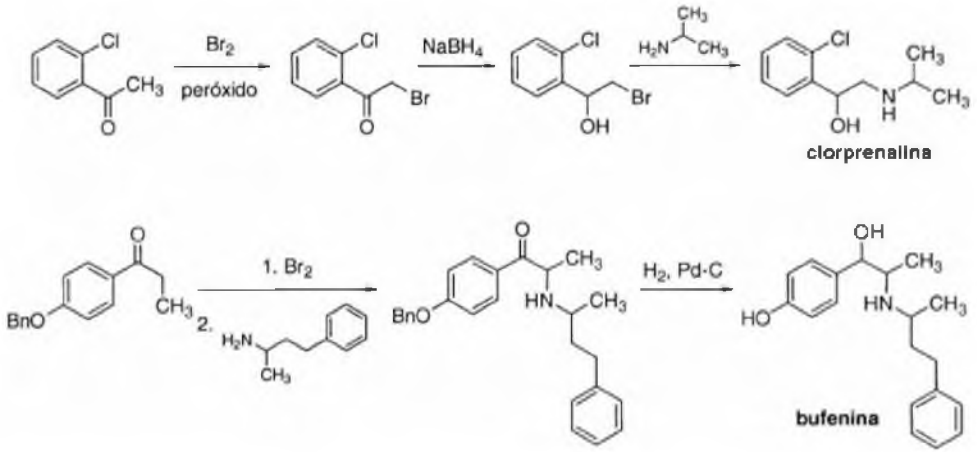


FIGURA 3.37. Síntesis de la clorprenalina y de la bufenina.

Las ariletanolaminas no sustituidas en la cadena lateral (R2=H) pueden obtenerse por apertura de un arilepóxido con un amina adecuada (figura 3.36, vía c). Un ejemplo es una de las síntesis descritas para el agonista adrenérgico *salbutamol* (figura 3.38).

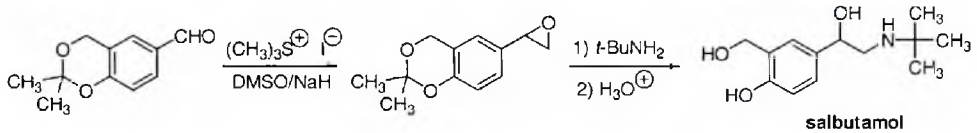


FIGURA 3.38. Síntesis del salbutamol por adición de *terc*-butilamina sobre un arilepóxido.

La condensación nitroaldólica sobre derivados del benzaldehído (aproximación *d*, figura 3.36) se ha empleado asimismo para la síntesis de ariletanolaminas por reducción del nitroalcohol intermedio y alquilación de la amina primaria resultante. En la figura 3.39 se ilustra esta aproximación aplicada a la síntesis del *pirbuterol*.

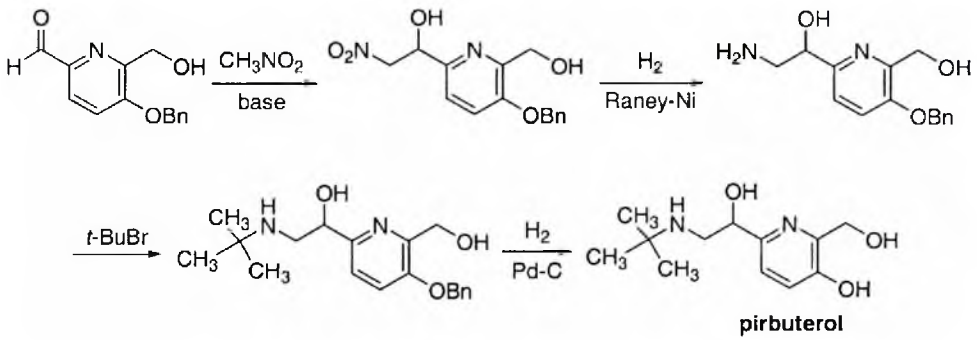


FIGURA 3.39. Síntesis del pirbuterol por condensación nitroaldólica.

Por último, la reducción de α-hidroximinocetonas constituye otro método adecuado para la síntesis de ariletanolaminas (aproximación *e*, figura 3.36). Dichos precursores se obtienen por nitrosación en posición a de las correspondientes feno-nas, como se ilustra en una de las síntesis del adrenérgico *norfenefrina* (figura 3.40).

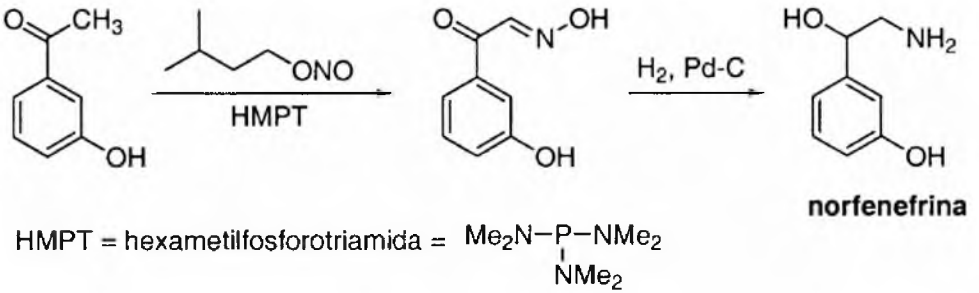


FIGURA 3.40. Síntesis de ariletanolaminas a partir de -hidroximinocetona.

3.7. Ariloxipropanolaminas

Las ariloxipropanolaminas constituyen un extenso grupo de fármacos bloque-adores β-adrenérgicos. Su síntesis se lleva a cabo por condensación entre un ariló-xido y epiclorhidrina, seguido de apertura del epóxido resultante con una amina, como se ilustra para la síntesis del *propranolol* (figura 3.41).

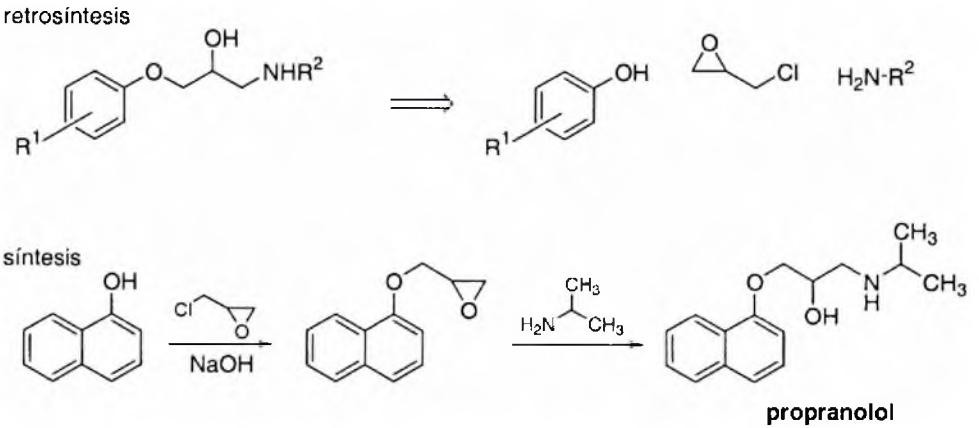


FIGURA 3.41. Síntesis general de ariloxipropanolaminas y su aplicación a la obtención de propranolol.

La reacción entre un fenóxido y epiclorhidrina (figura 3.42)es un proceso más

complejo de lo que a primera vista pudiera parecer. Si se tiene en cuenta la reactividad de la epiclorhidrina con nucleófilos, la formación del intermedio A puede tener lugar a través de dos mecanismos diferentes: *a)* apertura del epóxido y desplazamiento intramolecular de cloruro por parte del alcóxido intermedio, o *b*) sustitución nucleófila del cloruro por el ion fenóxido.

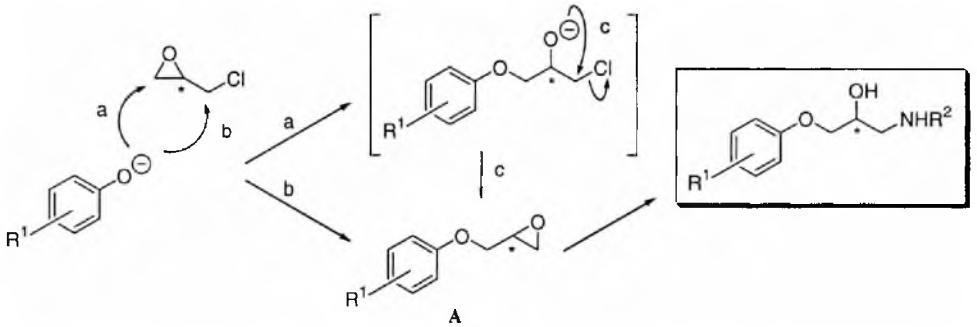


FIGURA 3.42. Reactividad de la epiclorhidrina con fenóxidos.

Es importante tener en cuenta que los epóxidos intermedios que resultan de cada uno de los mecanismos propuestos son enantiómeros. Este hecho es irrelevante si se parte de la epiclorhidrina racémica, pero no si se emplea uno de sus enantiómeros. En consecuencia, el control de la regioquímica en la reactividad de la epiclorhidrina o de sus equivalentes sintéticos es fundamental para la síntesis enan-tioselectiva de ariloxipropanolaminas. Este aspecto se tratará con mayor detalle en el capítulo 10.

3.8. Derivados de arilsulfonamidas: sulfanilamidas y sulfonilureas

Las arilsulfonamidas y sus derivados constituyen un amplio grupo de fármacos con diversas aplicaciones terapéuticas. Por su especial relevancia, se considerarán en este apartado las *sulfanilamidas* o *sulfonamidas*, por su interés como agentes antibacterianos, y las *sulfonilureas*, utilizadas extensamente como hipoglicemiantes orales (figura 3.43).

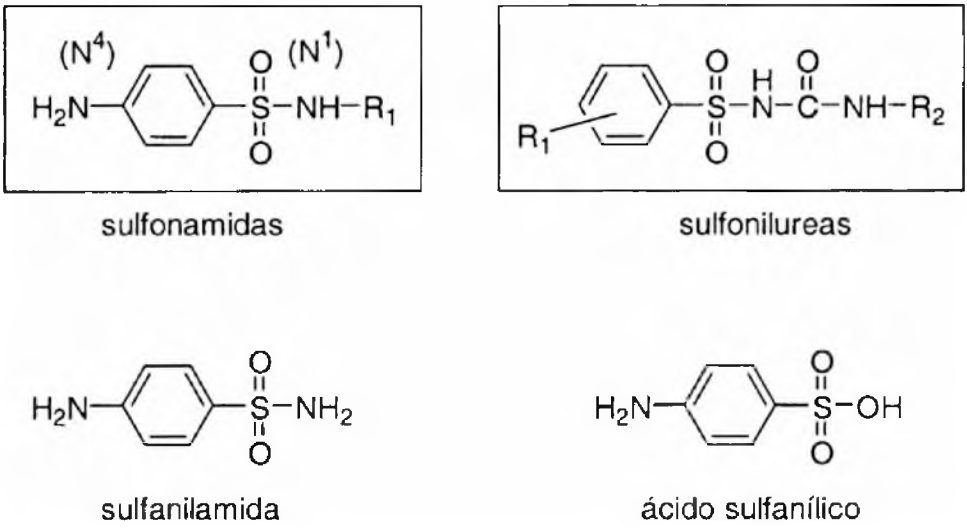


FIGURA 3.43. Estructuro general y denominación usual de los derivados de arilsulfonamida considerados en este apartado.

3.8.1. Sulfanilamidas

Desde un punto de vista químico, los fármacos denominados genéricamente sulfanilamidas o simplemente sulfonamidas son amidas del *ácido sulfanílico*, ácido *p*-aminobencenosulfónico. Las que se emplean por su actividad como antibacterianos se caracterizan por la presencia de un sistema heterocíclico aromático de 5 o 6 eslabones en N^1 y la ausencia de sustituyentes o la presencia de grupos fácilmente metabolizables en $N^4$4. Según la naturaleza del sistema heterocíclico en N^1 pueden emplearse distintas aproximaciones sintéticas que, en la mayoría de los casos, requieren la protección de N^4 en forma de acetamida (figura 3.44).

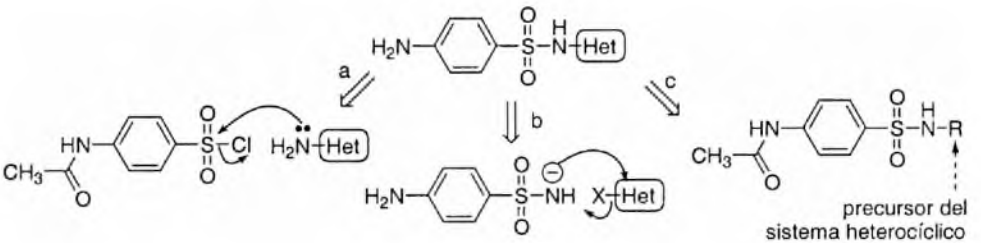


FIGURA 3.44. Métodos generales de síntesis de sulfonamidas antibacterianas.

Una de las rutas sintéticas más habituales es la que emplea el cloruro de 4-ace-

tamidobencenosulfonilo, precursor fácilmente accesible a partir de la acetanilida por tratamiento con ácido clorosulfónico. El tratamiento de este intermedio (B) con un derivado heterocíclico adecuado provisto de un grupo amino (vía *a*,), seguido de hidrólisis, conduce a la sulfonamida deseada (figura 3.45). Obsérvese que se aprovecha la mayor facilidad de hidrólisis de las carboxamidas frente a las sulfonamidas en la etapa final de desprotección.

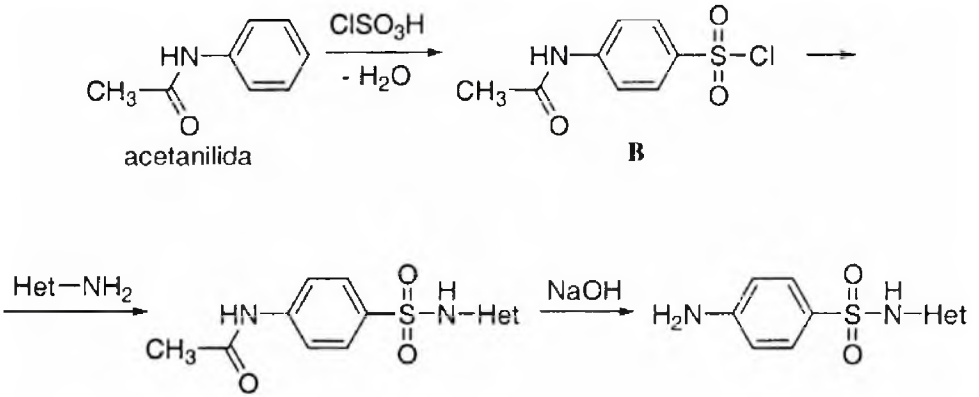


FIGURA 3.45. Síntesis de sulfonamidas a partir del cloruro de 4-acetamidobencenosulfonilo.

La síntesis de la *sulfadiazina* es un ejemplo representativo de esta aproximación (figura 3.46). En la mayor parte de los casos, el sistema heterocíclico necesario puede obtenerse sin problemas a través de procedimientos clásicos de síntesis de heterociclos, algunos de los cuales se tratan en el capítulo 5.

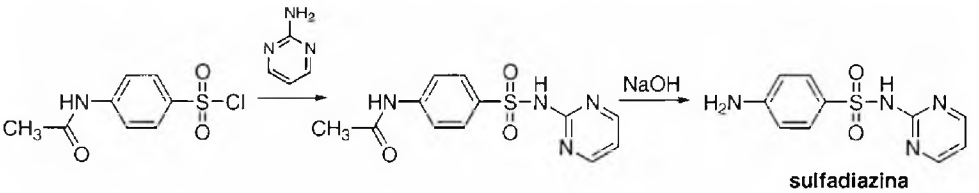


FIGURA 3.46. Síntesis de la sulfadiazina.

La aproximación *b* indicada en la figura 3.44 es aplicable sólo sobre sistemas aromáticos 71-deficientes, susceptibles de dar lugar a reacciones de sustitución nucleófila aromática (véase capítulo 5). La *sulfadimetoxina* se prepara a partir de la sulfanilamida siguiendo esta aproximación (figura 3.47).

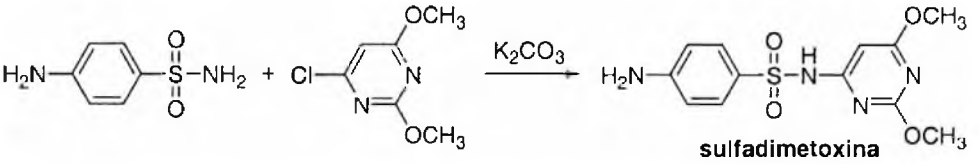


FIGURA 3.47. Síntesis de la sulfadimetoxina por sustitución nucleófila aromática.

Por último, el núcleo heterocíclico puede construirse directamente sobre el sistema de sulfanilamida (vía *c* en la figura 3.44). Así es como se prepara el *sulfame-tizol* (figura 3.48).

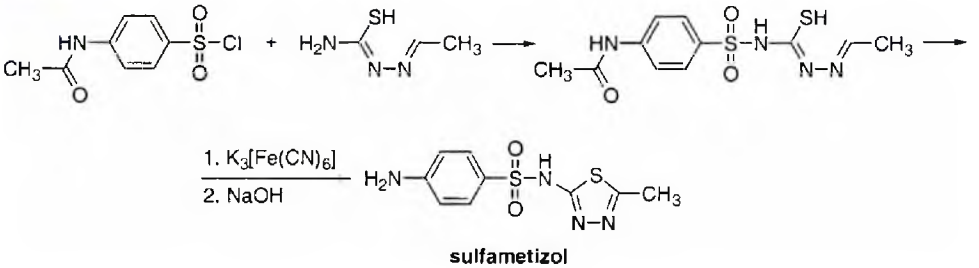


FIGURA 3.48. Síntesis del sulfametizol.

Un tipo particular de sulfonamidas antibacterianas son las que presentan grupos polares, a menudo con carácter ácido, y fácilmente eliminables por metaboli-zación en N^4. Dos de las funciones más frecuentes como nexo de unión entre la sul-fanilida y estos grupos polares son los grupos amida y azo, que se introducen como se indica en la figura 3.49 para el *ftalilsulfatiazol* y la *salicilazosulfapiridina,* respectivamente.

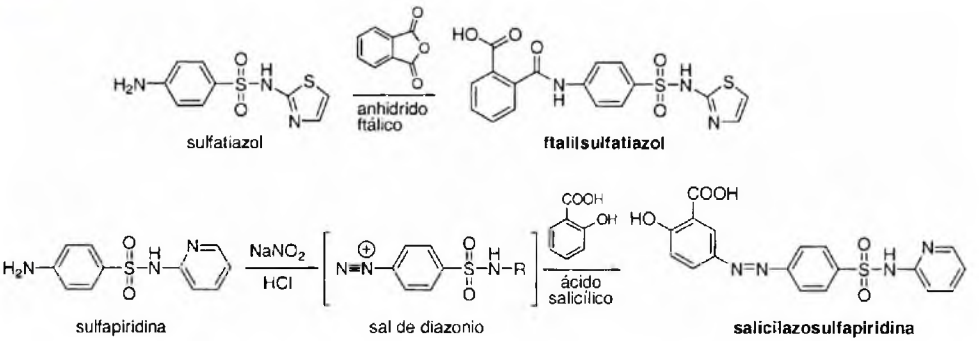


FIGURA 3.49. Síntesis de sulfonamidas funcionalizadas en posición *N*4.

La síntesis de los derivados azoicos requiere una *reacción de copulación* entre una

sal de diazonio intermedia y un sistema aromático rico en electrones, en general un fenol o anilina. En la figura 3.50 se indica el mecanismo propuesto para este tipo de reacciones que tiene lugar sobre la posición *para* respecto al grupo activante.

Algunos derivados de arilsulfonamidas primarias (ArS02NH2, figura 3.51) presentan interesantes propiedades terapéuticas como diuréticos, anticonvulsivos o como fármacos para el tratamiento del glaucoma. Dada la gran diversidad estructural de la porción aromática, no es posible describir un método general de sínte-sis aplicable a todos ellos. Sin embargo, la introducción del fragmento de sulfona-mida suele llevarse a cabo de acuerdo con alguno de los métodos indicados en la figura 3.51.

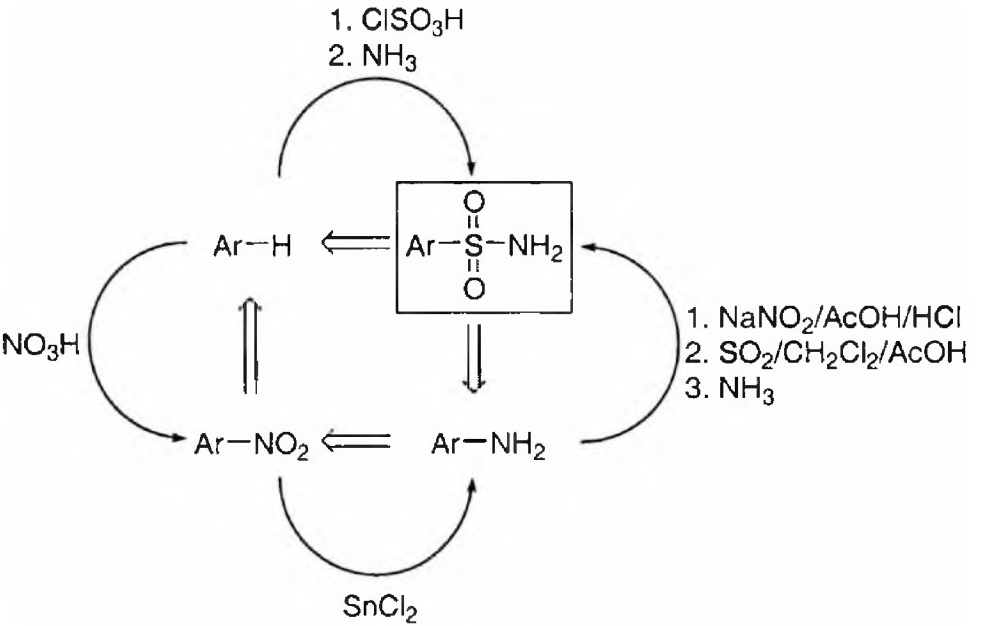


FIGURA 3.50. Reacción de copulación conducente a la formación de derivados azoicos en *N-I*.

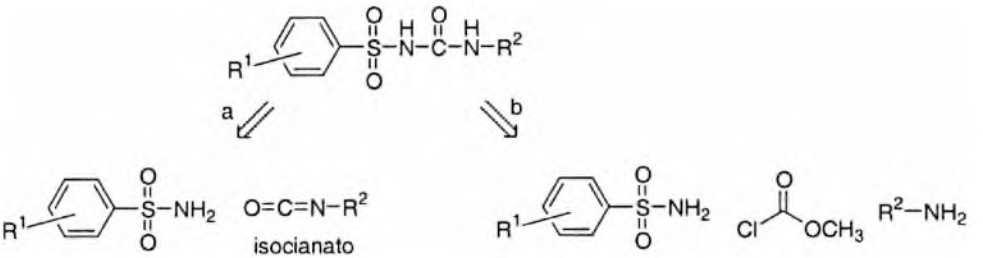


FIGURA 3.51. Síntesis de arilsulfonamidas primarias.

3.8.2. Sulfonilureas

Las sulfonilureas comprenden un amplio grupo de fármacos que se emplean terapéuticamente como antidiabéticos orales. Todos ellos contienen en su estructura el sistema de bencenosulfonilurea, para el que son posibles las dos aproximaciones sintéticas que se resumen en la figura 3.52.

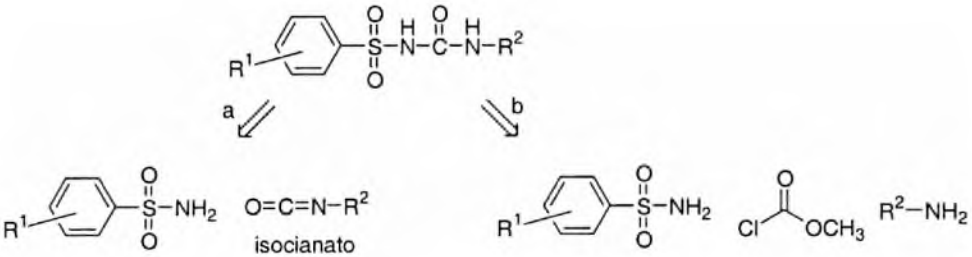


FIGURA 3.52. Síntesis de sulfonilureas.

Ambas vías sintéticas se basan en la reactividad del grupo sulfonamido frente a isocianatos o cloroformiatos. Así, la condensación de la sal sódica de una aril-sulfonamida con un isocianato (vía *a)* conduce directamente a la sulfonilurea, como se ilustra en la síntesis de la *tolbutamida* (figura 3.53).

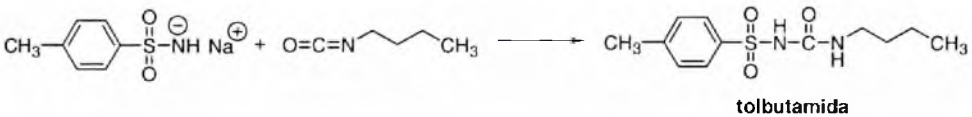


FIGURA 3.53. Síntesis de la tolbutamida.

Sin embargo, en ocasiones es más conveniente la reacción entre una arilsulfo-namida y un cloroformiato (vía *b*, figura 3.52) para dar un *N*-sulfonilcarbamato intermedio. La condensación final con una amina origina la sulfonilurea deseada. Tal es el caso de la *tolazamida*, cuya síntesis se ilustra en la figura 3.54.

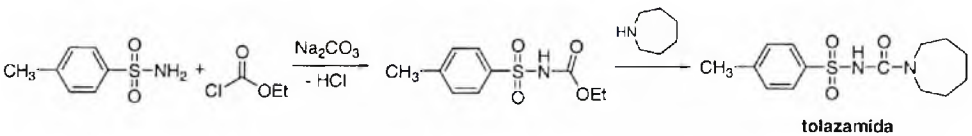


FIGURA 3.54. Síntesis de la tolazamida.

4
Sistemas heterocíclicos total o parcialmente saturados

La presencia de uno o varios sistemas heterocíclicos en compuestos terapéuticamente activos es un hecho sumamente frecuente. En este capítulo se tratarán los aspectos sintéticos de algunos de los sistemas heterocíclicos total o parcialmente saturados, cuya relevancia se debe a su frecuente presencia en el arsenal terapéutico actual.

4.1. Derivados de la piperidina y sistemas relacionados

Los derivados de sistemas relacionados con la piperidina se encuentran ampliamente distribuidos en numerosas familias de fármacos. En la figura 4.1 se indican algunos de los sistemas más frecuentes en química terapéutica, así como sus precursores sintéticos más habituales.

4.1.1. Piperidinas por reducción de sistemas de piridina o sales de piridinio

La reducción de derivados de la piridina o de sales de piridinio sustituidos constituye un método adecuado para la síntesis de sistemas de piperidina. En general, los derivados de los ácidos piridincarboxílicos (picolínico, nicotínico e isonicotínico) se reducen con facilidad a los correspondientes derivados piperidínicos por hidrogenación catalítica en presencia de óxido de platino IV ($Pt0_2$) (figura 4.2). Por otra parte, la reducción de sales de piridinio mediante hidrogenación catalíti-ca constituye un método general para la obtención de sistemas de piperidina sustituidos sobre el átomo de nitrógeno. La síntesis del anestésico local bupivacaína es un ejemplo de ello (figura 4.3).

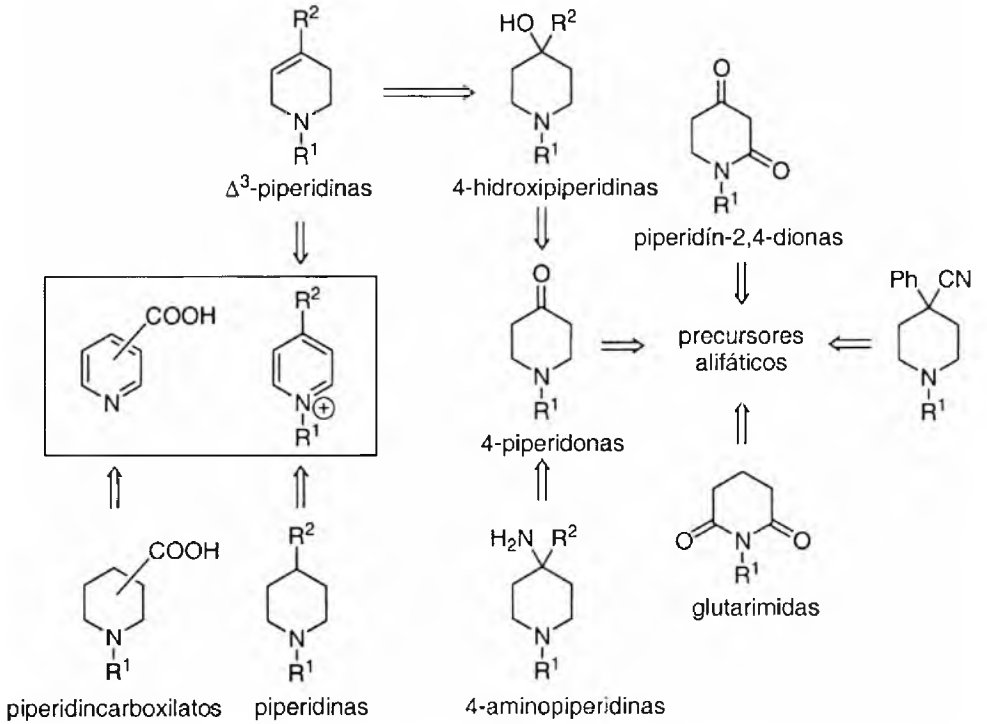


FIGURA 4.1. Principóles sistemas derivados del núcleo de piperidina.

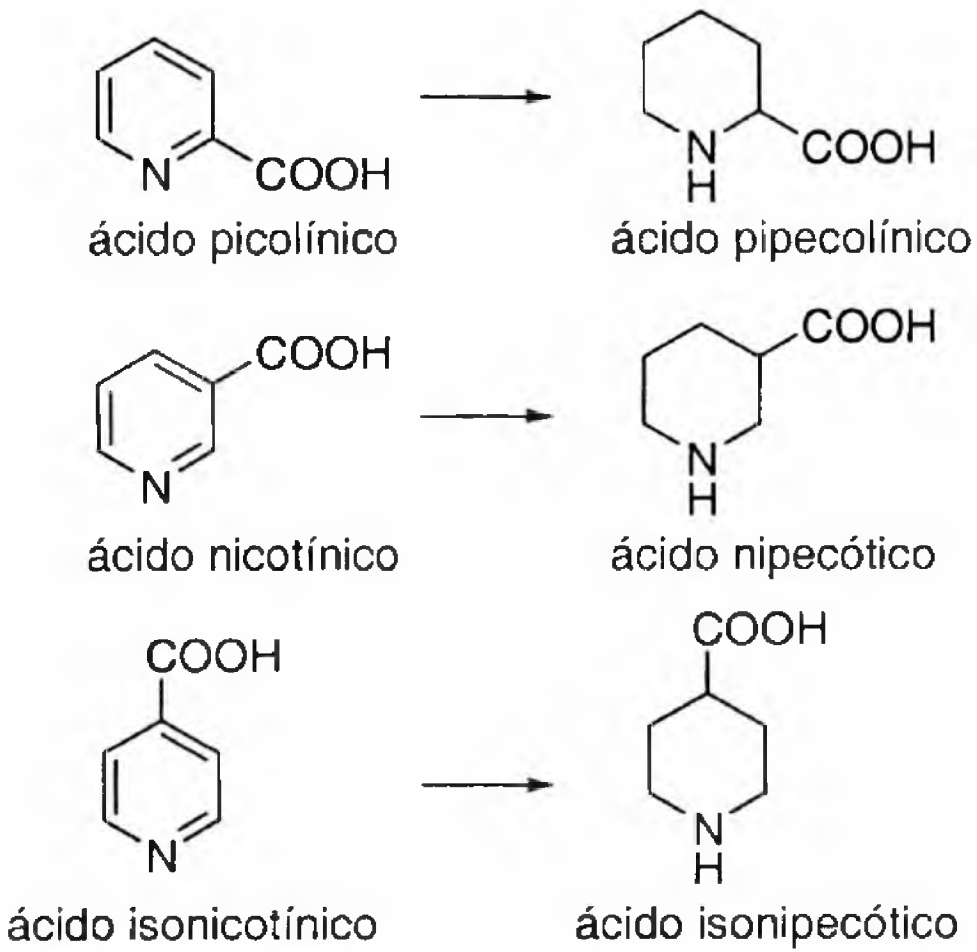


FIGURA 4.2. Reducción de ácidos piridincarboxílicos.

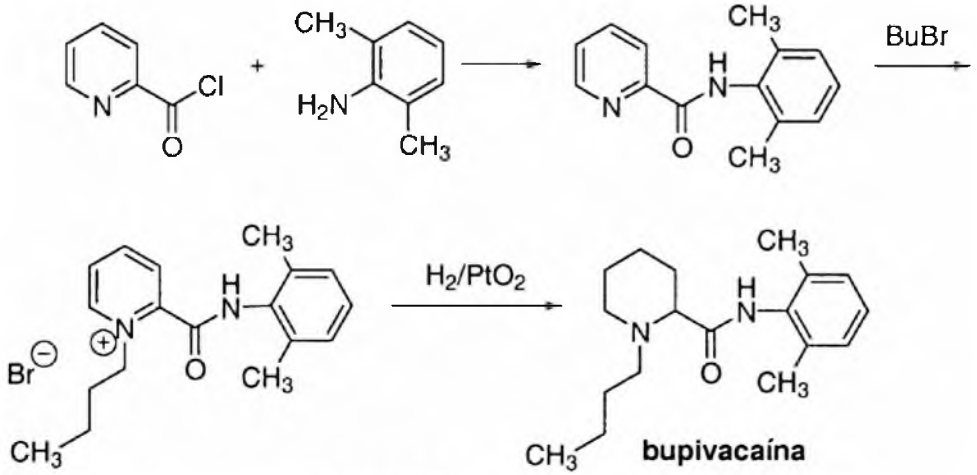


FIGURA 4.3. Síntesis de la bupivacaína.

4.1.2. Síntesis de Δ^3-piperidinas

Además de sistemas de piperidina, a partir de sales de piridinio pueden obtenerse también sistemas de 1,2,5,6-tetrahidropiridina (Δ^3-piperidinas) por reducción con borohidruro sódico en el seno de metanol. El mecanismo de esta reducción se indica en la figura 4.4. La reacción se inicia con el ataque de un ion hidruro sobre la posición 2 de la sal de piridinio que conduce a un sistema de dienamina, el cual, por protonación en la posición central y nueva reducción sobre la posición 6 de la sal de dihidropiridinio intermedia, da lugar a la correspondiente Δ^3-piperidina.

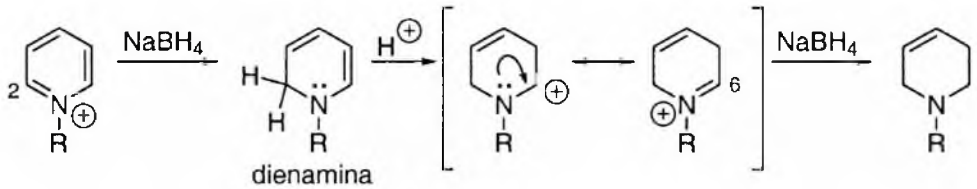


FIGURA 4.4. Obtención de Δ^3-piperidinas por reducción de sales de piridinio.

Los reactivos de Grignard reaccionan con las sales de piridinio de modo semejante, pero con un único equivalente del reactivo, originando 1,2-dihidropiridinas. Éste es el fundamento de la *síntesis de Grewe* de *benzomorfanos*. En este caso, la dihidropiridina intermedia se reduce en una etapa posterior para dar la correspondiente Δ^3-piperidina requerida para la ciclación final (figura 4.5).

En el caso particular de las Δ^3-piperidinas sustituidas en posición 4, el doble enlace procede de la deshidratación de un 4-piperidinol. Éste procede a su vez de la adición de un reactivo organometálico adecuado sobre una 4-piperidona (apartado 4.1.3*B*). Esta aproximación se aplica en la síntesis del antipsicótico *E-5842* (figura 4.6).

Alternativamente, las Δ^3-piperidinas pueden obtenerse directamente por una reacción de *acoplamiento de Suzuki*, catalizada por un complejo de paladio, entre un triflato de vinilo y un ácido arilborónico (figura 4.7). Estos últimos pueden obtenerse directamente por reacción de los correspondientes reactivos de Grignard y un borato de trialquilo. El mecanismo de la reacción de Suzuki comprende los procesos de adición oxidante-transmetalación-eliminación reductora característicos de los procesos catalíticos mediados por metales de transición (capítulo 12).

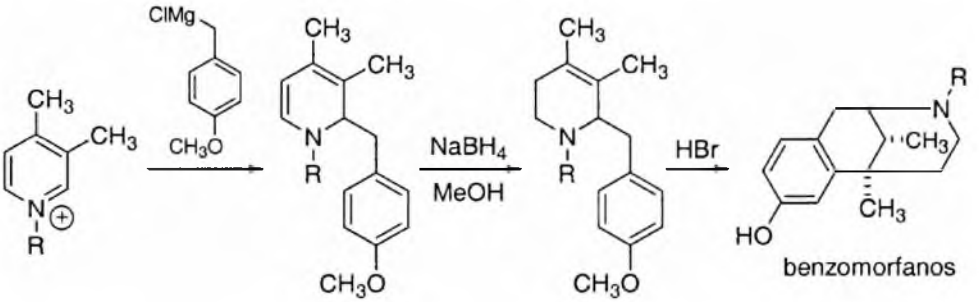


FIGURA 4.5. Síntesis de Grewe de benzomorfanos.

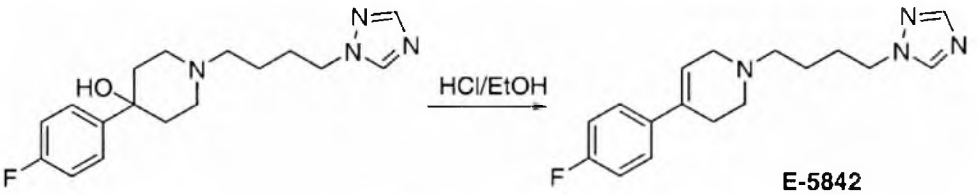


FIGURA 4.6. Obtención de Δ^3-piperidinas por deshidratación de 4-piperidinoles.

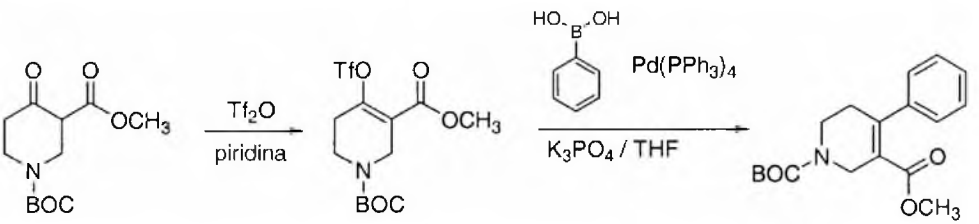


FIGURA 4.7. Síntesis de Δ^3-piperidinas por acoplamiento de Suzuki.

4.1.3. Derivados de la piperidina por síntesis del heterociclo a partir de precursores alifáticos

Una alternativa diferente para la síntesis de algunos de los sistemas piperidínicos es la que se basa en la construcción del heterociclo a partir de precursores alifáticos. En los apartados siguientes se indican métodos de síntesis para algunos de los sistemas frecuentes en diversas familias de fármacos de reconocido interés terapéutico.

A) Derivados de la 2-piperidona

Las 2-piperidonas o δ-lactamas suelen obtenerse por ciclación intramolecular de aminoésteres o de aminoácidos. Así se prepara uno de los intermedios en la síntesis del *L-163540*, un compuesto experimental que se encuentra en fase preclínica como promotor de la liberación de hormona del crecimiento. En este ejemplo (figura 4.8), la síntesis de la 2-piperidona se lleva a cabo a partir de un aminoéster enantioméricamente puro que se obtiene por métodos enzimáticos (capítulo 11).

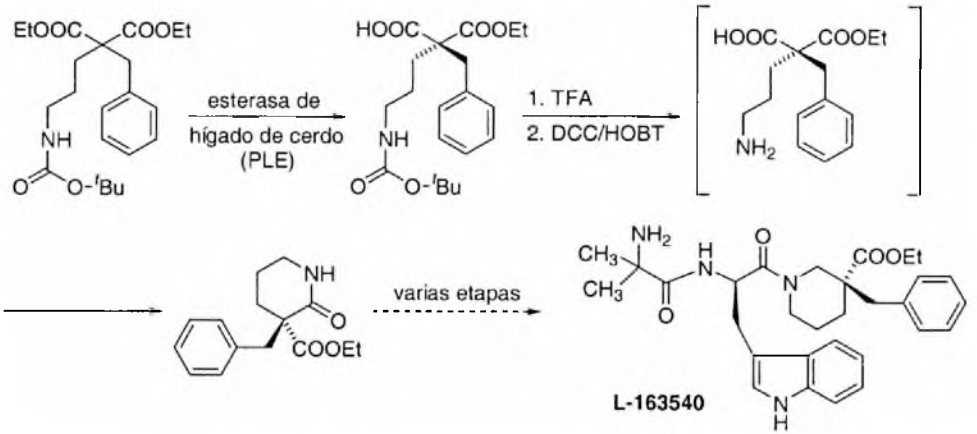


FIGURA 4.8. Formación de una 2-piridona a partir de un 8-aminoácido.

B) Derivados de la 4-piperidona

Las 4-piperidonas suelen obtenerse como derivados alquilados en el átomo de nitrógeno con objeto de aumentar su estabilidad química y facilitar así transformaciones funcionales posteriores. Así, la *N*-bencil-4-piperidona se obtiene de manera eficaz por reacción de Michael entre la bencilamina y dos moléculas de acrilato de etilo, seguida de ciclación de Dieckmann, hidrólisis básica del β-cetoéster intermedio al β-cetoácido y descarboxilación simultánea del mismo (figura 4.9).

Las 4-piperidonas son precursoras de diversas familias de fármacos, entre ellos un grupo de analgésicos análogos de la prodina (4-fenil-4-aciloxipiperidinas) y los neurolépticos del grupo de las butirofenonas, entre otros. En ambos casos, se requiere la transformación de las 4-piperidonas en los correspondientes 4-aril-4-piperidinoles por condensación con un reactivo arilorganometálico adecuado. Tal es el caso de la *alfaprodina*, un analgésico cuya síntesis se indica en la figura 4.10.

En los casos en los que el grupo arilo presenta un átomo de halógeno como sustituyente, la obtención del correspondiente 4-aril-4-piperidinol puede llevarse a cabo por formación del anillo de piperidina a partir de reactivos acíclicos, como se ilustra en la figura 4.11 para la síntesis del neuroléptico *haloperidol*.

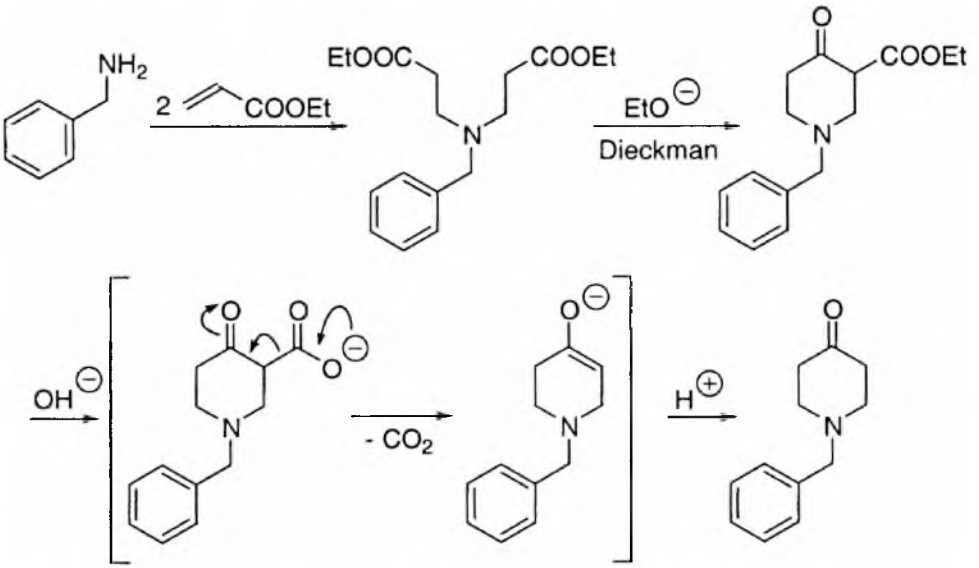


FIGURA 4.9. Síntesis de la *N*-bencil-4-piperidona.

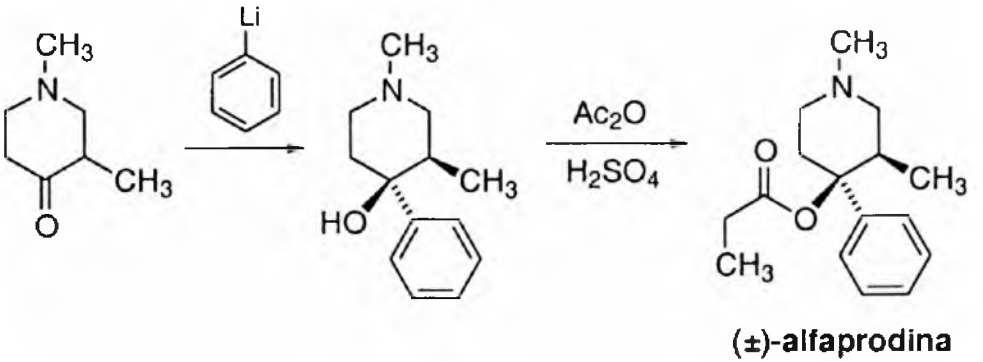


FIGURA 4.10. Síntesis de la alfaprodina.

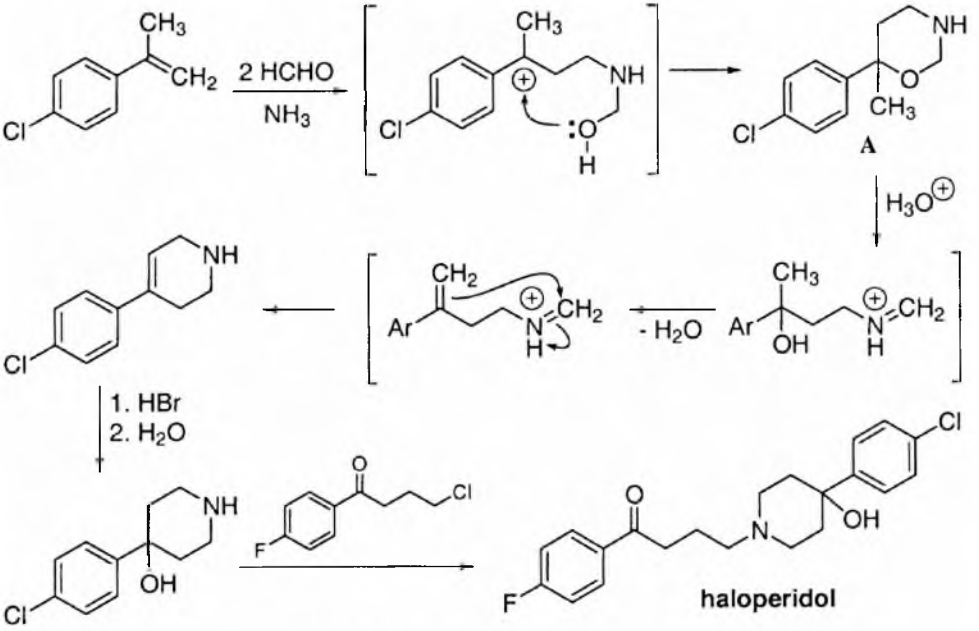


FIGURA 4.11. Síntesis de la alfaprodina.

La aproximación se basa en el ataque electrófilo sobre el 4-cloro-P-metilestireno de la sal de iminio resultante de la condensación entre dos equivalentes de formaldehído y uno de amoniaco, lo que conduce a una perhidro-l,3-oxazina intermedia (A). El tratamiento de ésta en medio ácido da lugar a una tetrahidropiridi-na que, por adición de agua al doble enlace en medio ácido, conduce al 4-(*p*-clorofenil)-4-piperidinol.

Las 4-piperidonas son también precursoras de los sistemas de 4-aminopiperidina-4-carboxamida presentes en diversos fármacos analgésicos, así como en neurolépticos como la *pipamperona* (figura 4.12).

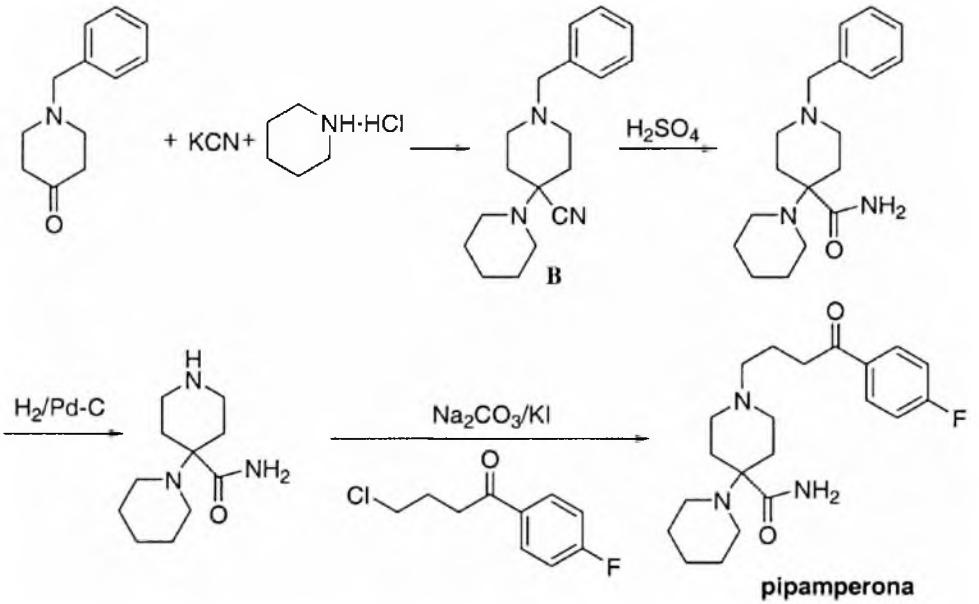


FIGURA 4.12. Síntesis de la pipamperona a partir de la *N*-bencil-4-piperidona

La formación del α-aminonitrilo intermedio (**B**) es un ejemplo de la *síntesis de Strecker* de α-aminoácidos, con la particularidad de que la hidrólisis ácida del α-aminonitrilo conduce a la correspondiente α-aminocarboxamida (figura 4.13).

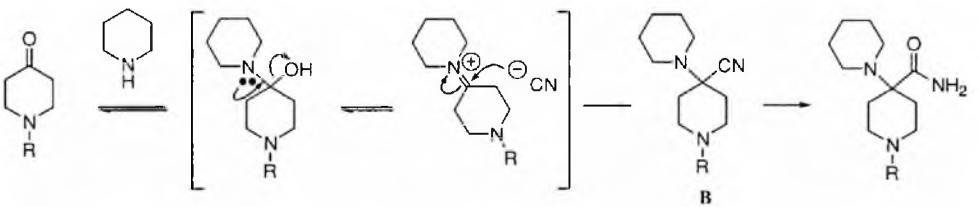


FIGURA 4.13. Mecanismo de formación del α-aminonitrilo intermedio en la síntesis de la pipamperona.

C) Derivados de la piperidín-2,4-diona

Los derivados de la piperidín-2,4-diona suelen obtenerse de acuerdo con el planteamiento retrosintético que se indica en la figura 4.14 a partir de un éster acetilacético adecuado, formiato de metilo y amoniaco.

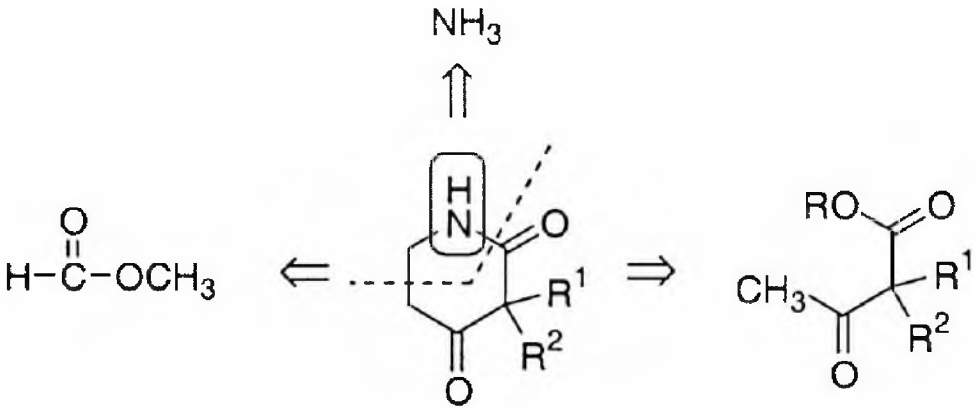


FIGURA 4.14. Planteamiento retrosintético de los derivados de la piperidín-2,4-diona.

Obsérvese que la condensación de los tres componentes indicados en la figura anterior conduce a una 1,3-dihidropiridina-2,4-diona que, por reducción del doble enlace, da lugar a la correspondiente piperidina-2,4-diona. Un ejemplo ilustrativo de esta estrategia se observa en la síntesis del hipnótico *metiprilón*, en el que la piperidinadiona intermedia se funcionaliza de nuevo en posición 5 por reacción con un formiato para introducir un grupo metilo sobre el anillo. Este grupo se genera por reducción con Ni-Raney del grupo formilo introducido previamente (figura 4.15).

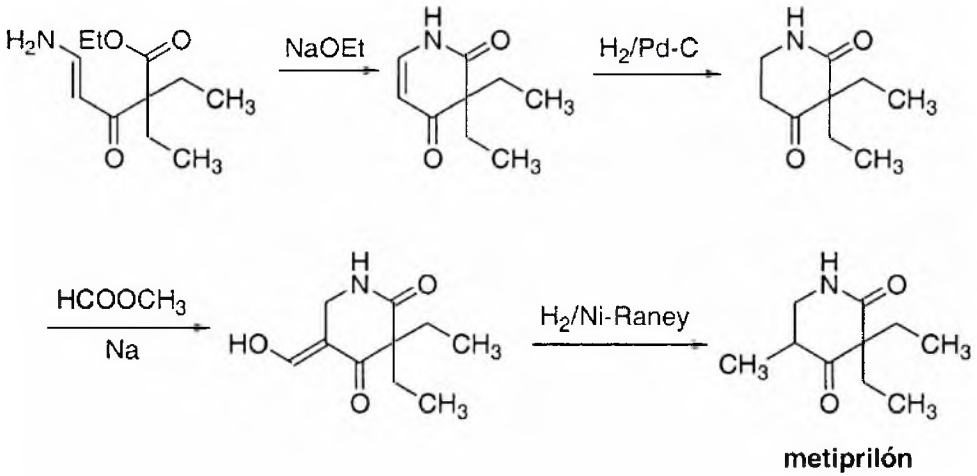


FIGURA 4.15. Síntesis del metiprilón.

D) Derivados de la glutarimida (piperidín-2,6-diona)

Los derivados de la glutarimida pueden obtenerse fácilmente a partir de los correspondientes anhídridos del ácido glutárico por reacción con una amina (figura 4.16). La síntesis del ansiolítico *buspirona* se basa en este planteamiento, como se refleja en la figura 4.17.

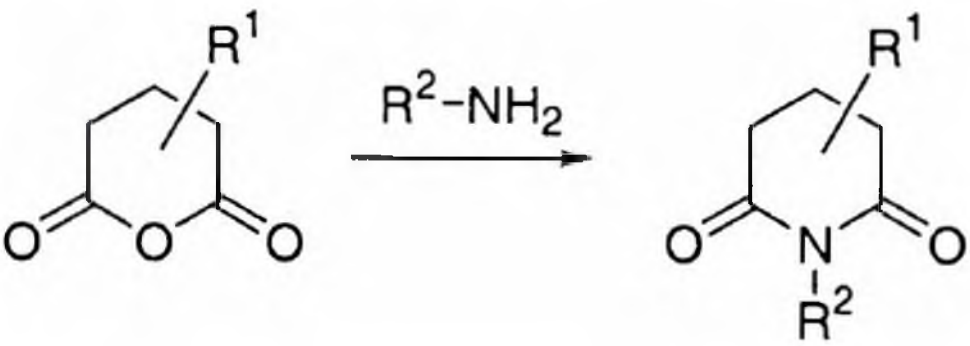


FIGURA 4.16. Síntesis general de glutarimidas.

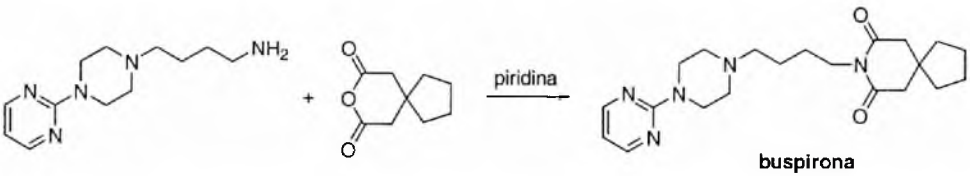


FIGURA 4.17. Síntesis de la buspirona.

E) Derivados de la 4-aril-4-cianopiperidina

Las 4-aril-4-cianopiperidinas constituyen intermedios de síntesis muy versátiles que se han empleado frecuentemente para la obtención de fármacos estructuralmente relacionados con analgésicos del grupo de la *petidina* y de la *cetobemidona* (figura 4.18). Su versatilidad sintética se basa en la posibilidad de transformar el grupo ciano en una cetona, por reacción con reactivos organometálicos, o en un éster, por alcoholisis (capítulo 2).

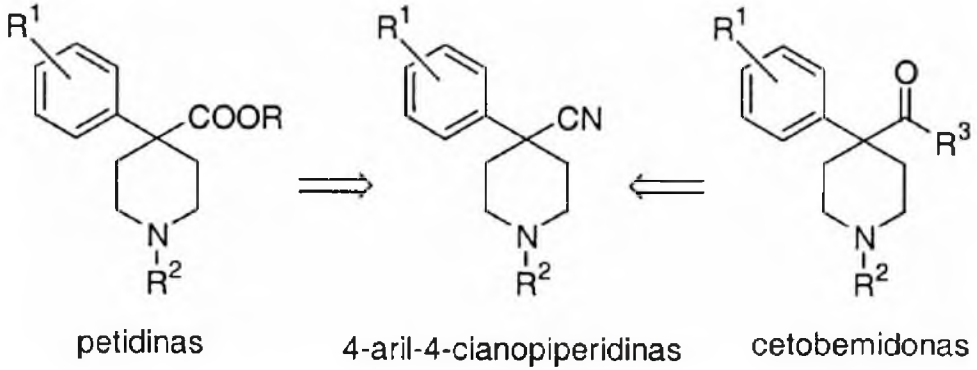


FIGURA 4.18. Estructuras relacionadas con las 4-aril-4-cianopiperidinas.

Las 4-aril-4-cianopiperidinas se obtienen por condensación entre un derivado del fenilacetonitrilo y una *N,N*-bis(2-cloroetil)amina (figura 4.19). La reacción es el resultado de la doble alquilación del anión bencílico, formado por reacción del fenilacetonitrilo con amiduro sódico, por la bis(β-haloetil)amina.

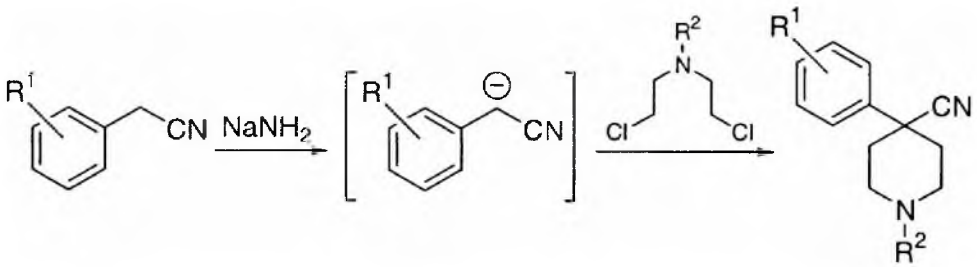


FIGURA 4.19. Síntesis de 4-aril-4-cianopiperidinas.

4.1.4. Derivados de la piperidina a partir de otros sistemas heterocíclicos: síntesis de 3-piperidinoles

El último método de síntesis de piperidinas que se va a tratar en este apartado es el relativo a la formación de 3-piperidinoles. Estos sistemas se obtienen por isomerización en medio ácido de 2-aminometiltetrahidrofuranos, de acuerdo con el mecanismo que se indica en la figura 4.20.

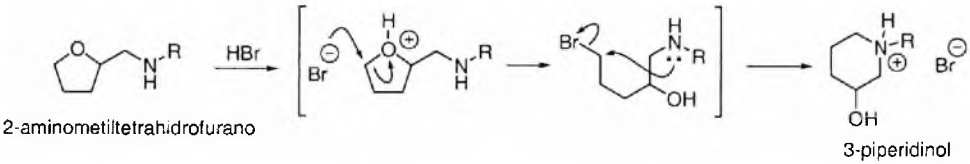


FIGURA 4.20. Obtención de 3-piperidinoles a partir de 2-aminometiltetrahidrofuranos.

Un ejemplo de esta aproximación es la síntesis del anticolinérgico *piperidolato* (figura 4.21). El tratamiento del furfural con etilamina seguido de reducción de la imina intermedia conduce al aminometiltetrahidrofurano **C** requerido para la reacción de isomerización en medio ácido.

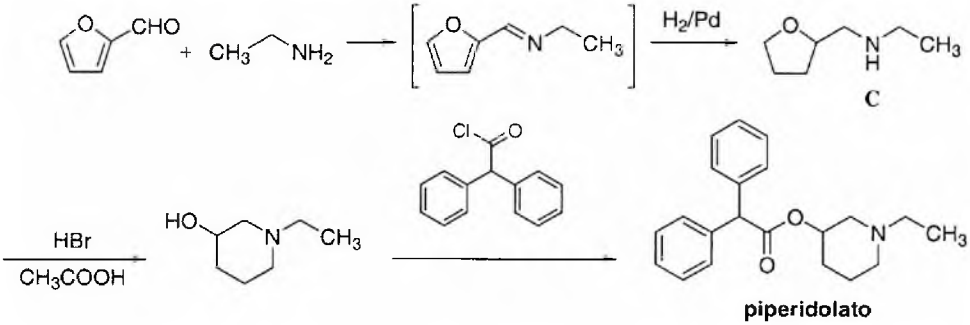


FIGURA 4.21. Síntesis del piperidolato.

4.2. Derivados de la 1,4-dihidropiridina

Los sistemas de 1,4-dihidropiridina se emplean terapéuticamente como bloqueadores de los canales de iones calcio. Su preparación se lleva a cabo, en la inmensa mayoría de los casos, mediante la denominada *síntesis de Hantzsch*. La versión clásica de este proceso conduce a sistemas simétricos de 1,4-dihidropiridina por condensación de 1 equivalente de aldehido, 2 equivalentes de β-cetoéster y 1 equivalente de amoniaco en una única operación sintética (proceso "one-pot") (figura 4.22).

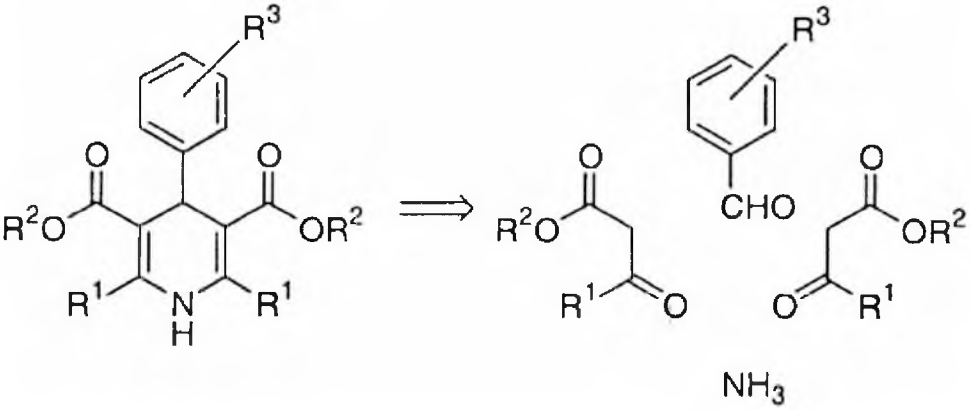


FIGURA 4.22. Esquema retrosintético para la obtención de 1,4-dihidropiridinas según la síntesis de Hantzsch.

Aunque el orden de las etapas intermedias no se conoce con certeza, parece razonable pensar que inicialmente tenga lugar una condensación aldólica entre el aldehido y una de las moléculas de β-cetoéster. El intermedio resultante reaccionaría bien con la segunda molécula de β-cetoéster para dar un sistema 1,5-dicar-bonílico que, por condensación con el amoniaco, conduciría finalmente al sistema de 1,4-dihidropiridina (figura 4.23), o bien directamente con la enamina resultante de la reacción entre el β-cetoéster y el amoníaco seguida de ciclación final.

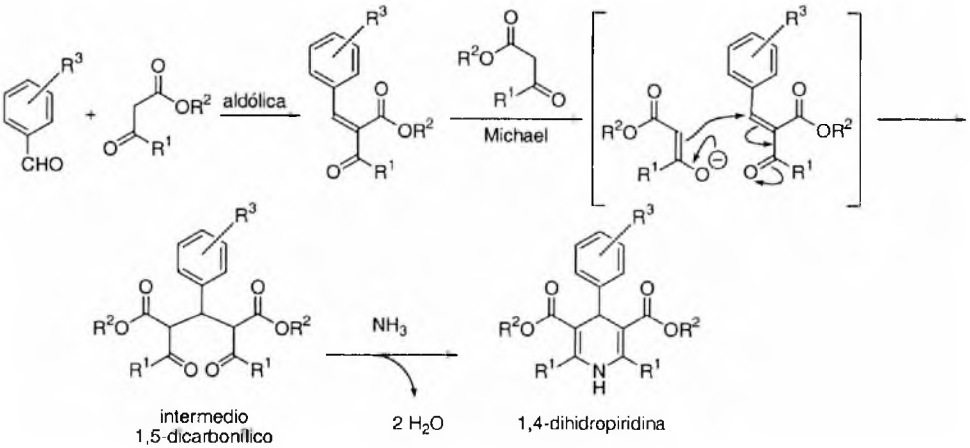


FIGURA 4.23. Mecanismo postulado para la síntesis de Hantzsch de 1,4-dihidropiridinas.

Los sistemas asimétricos de 1,4-dihidropiridina pueden obtenerse de manera análoga, si bien hay que desdoblar el proceso en dos etapas. En la primera tendría lugar

la condensación aldólica entre una molécula del aldehido y una de β-cetoés-ter. En la segunda, el producto de la condensación aldólica se trataría con amoníaco y un segundo compuesto β-dicarbonílico o bien directamente con una enami-nocetona. En la síntesis del bloqueador de los canales de calcio *nilvadipina* se procede según esta segunda aproximación (figura 4.24).

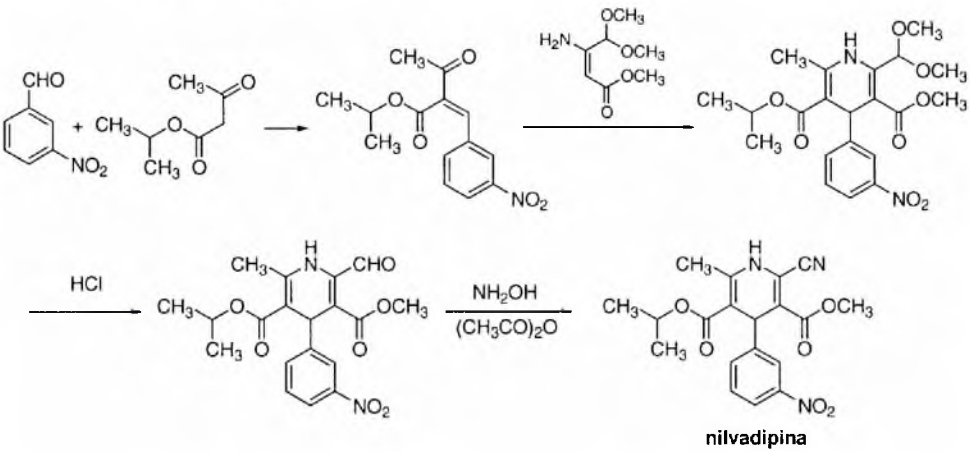


FIGURA 4.24. Síntesis de la nilvadipina.

4.3. Derivados de la pirrolidina

La pirrolidina es un sistema heterocíclico muy abundante en los fármacos de síntesis. Aunque resulta difícil la sistematización de los numerosos métodos descritos que pueden ser aplicables para la obtención de pirrolidinas, uno de los más utilizados suele ser la reducción de succinimidas. Éstas se obtienen por condensación entre un derivado del ácido succínico y una amina. Así se obtiene el núcleo de la *N*-bencil-3-hidroxipirrolidina presente en la *barnidipina*, una 1,4-dihidropiridina antagonista de los canales de calcio (figura 4.25).

Para la síntesis de derivados de la pirrolidina en forma enantioméricamente pura se suele recurrir al aminoácido natural L-prolina, precursor procedente de la reserva quiral (capítulo 10). Tal es el caso del antimigrañoso en fase preclínica indicado en la figura 4.26.

Aunque no son demasiado numerosos, se conocen algunos ejemplos en los que la síntesis del sistema de pirrolidina se lleva a cabo mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar. En la síntesis de la 4-quinolona antibacteriana *S-34109,* el sus-tituyente pirrolidínico de la posición 7 se obtiene por una reacción de esta naturaleza, como se indica en la figura 4.27.

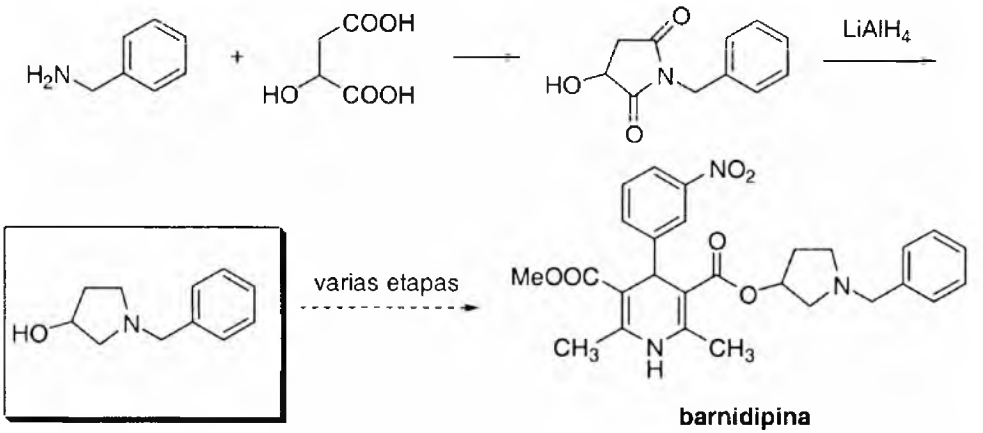


FIGURA 4.25. Síntesis de la *N*-bencil-3-hidroxipirrolidina.

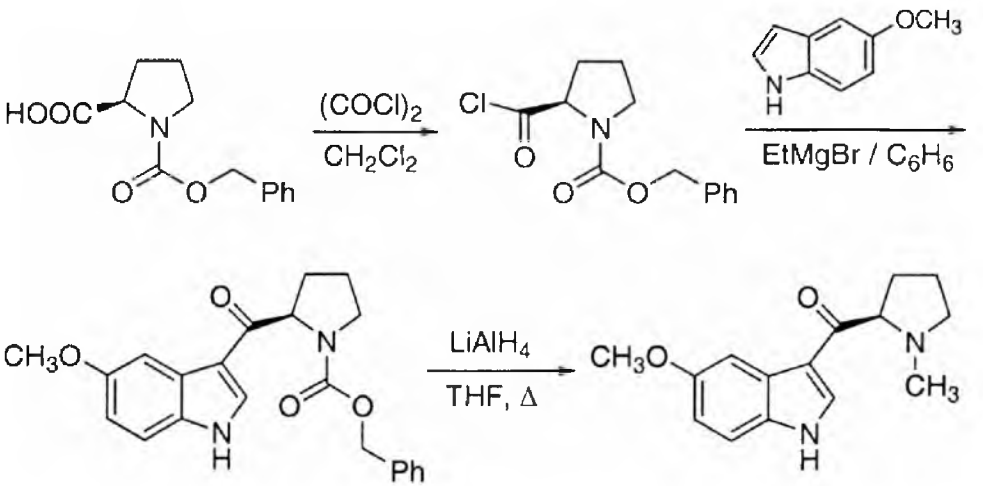


FIGURA 4.26. Síntesis de un derivado de la pirrolidina a partir de L-prolina.

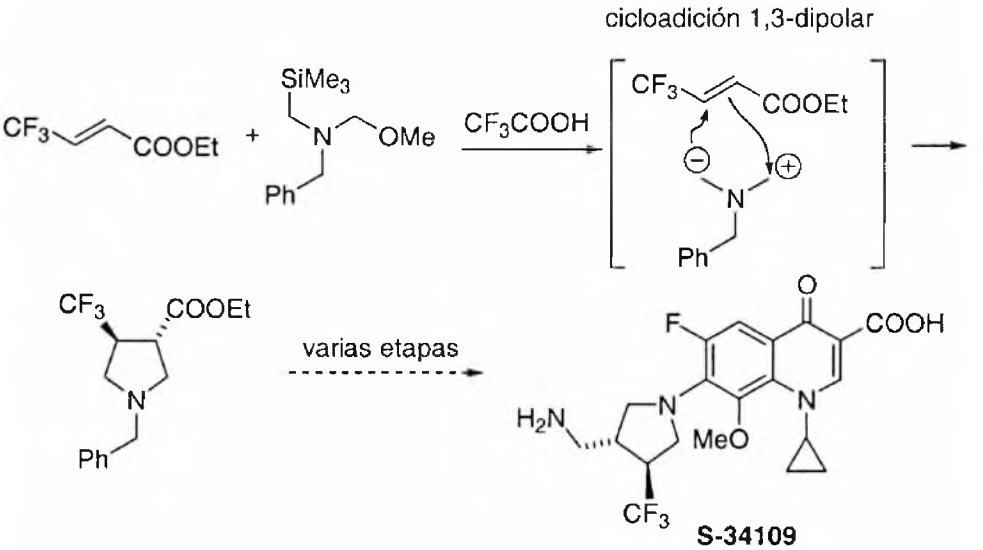


FIGURA 4.27. Síntesis de pirrolidinas por reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

Las succinimidas, además de ser precursores de pirrolidinas, también son interesantes desde el punto de vista terapéutico. Alternativamente a la condensación entre aminas y ácidos succínicos (figura 4.25) y de forma análoga a las 2,6-piperidíndionas, las succinimidas pueden obtenerse también por reacción entre aminas y anhídridos succínicos. Es el caso del antidepresivo *tandospirona* (figura 4.28).

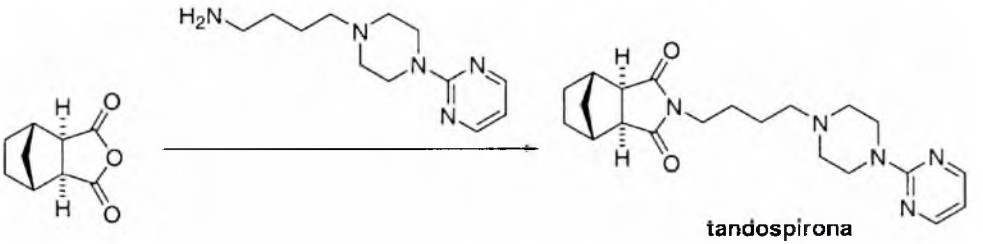


FIGURA 4.28. Síntesis de la tandospirona.

Por último, la condensación entre una amina y una γ-lactona conduce a las correspondientes *γ-lactamas* o *2-pirrolidinonas*. Algunas de ellas forman parte de la estructura de ciertos fármacos, como en el caso del *MS-377*, un antipsicótico de nueva generación (figura 4.29).

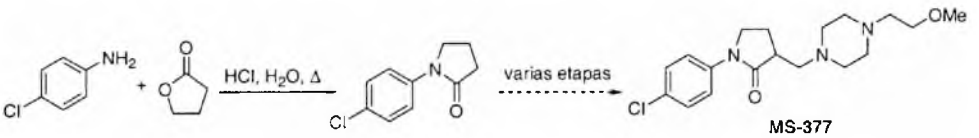


FIGURA 4.29. Obtención de la 2-pirrolidinona intermedia en la síntesis del MS-377.

4.4. Derivados de la morfolina

El sistema de morfolina se encuentra presente en numerosos fármacos estimulantes del SNC y antidepresivos. Los métodos generales de síntesis que suelen aplicarse más frecuentemente para la obtención de este heterociclo se resumen en la figura 4.30.

La vía **I** se basa en la condensación entre el cloruro de 2-cloroacetilo y un aminoalcohol adecuado (**D**) para dar la correspondiente morfolona que, por reducción del grupo carbonilo, conduciría al sistema de morfolina deseado. Alternativamente (**II**), la condensación entre un derivado del 2-aminoetanol (**E**) y una a-halocetona adecuada (**F**) conduciría a una hidroxiaminocetona cuya reducción y deshidratación en medio ácido del aminodiol intermedio daría lugar al sistema de morfolina deseado.

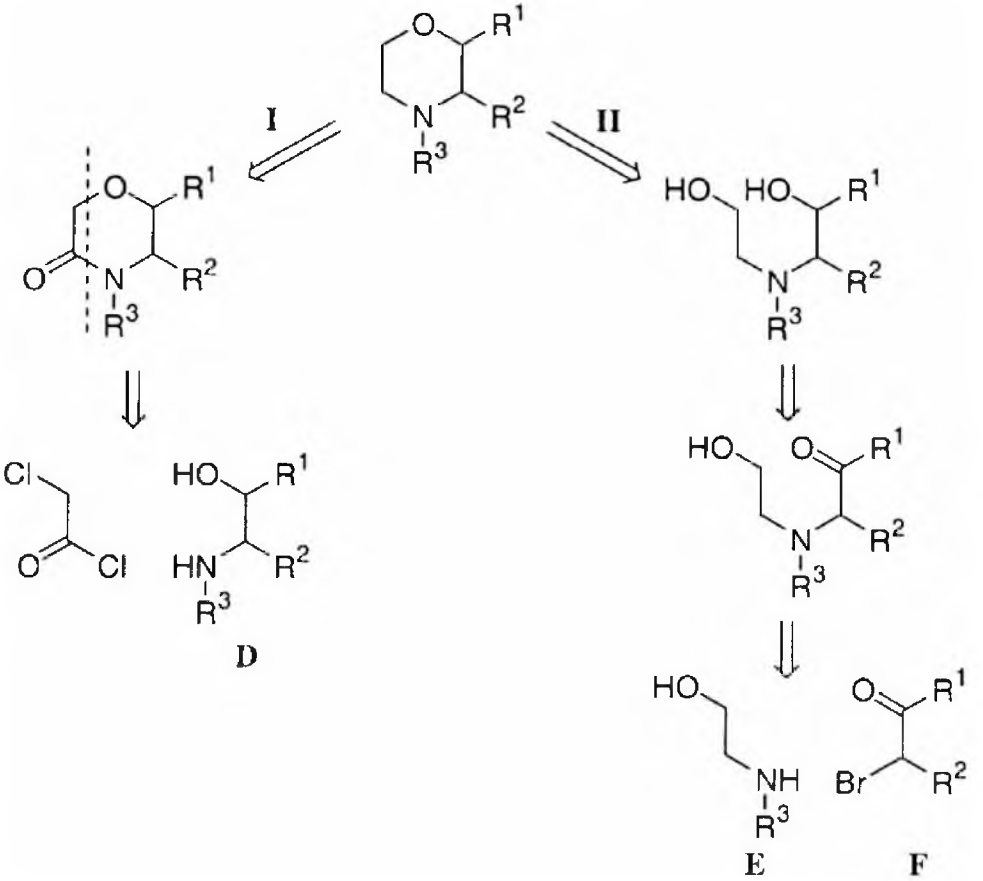


FIGURA 4.30. Síntesis de derivados de la morfolina.

En la preparación del antidepresivo *reboxetina* se aplica la aproximación **I** para la formación del sistema de morfolina en las etapas finales de la síntesis (figura 4.31).

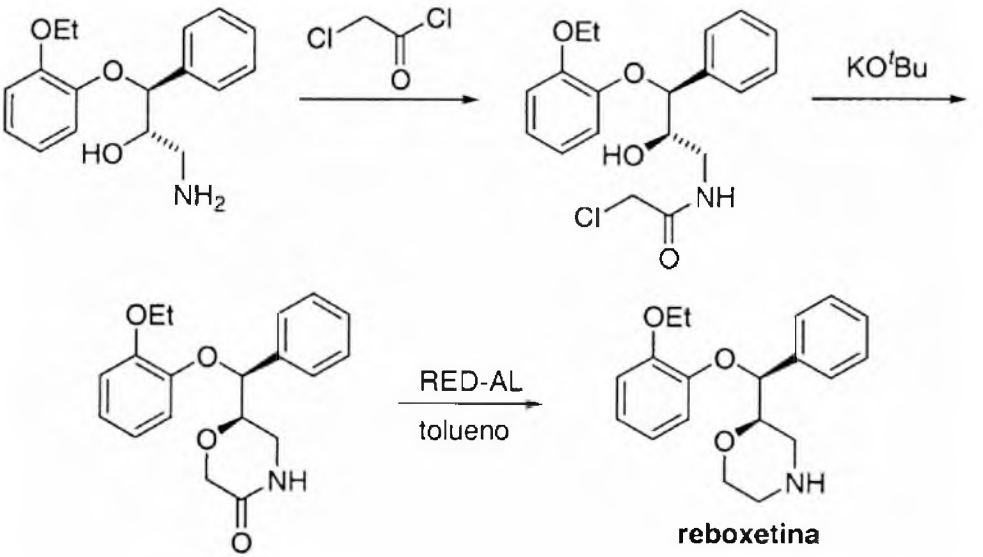


FIGURA 4.31. Síntesis de la reboxetina.

En cambio, en la preparación de la *fenmetrazina* (figura 4.32), un antidepresivo estructuralmente relacionado con el anterior, la formación del anillo de morfolina se aborda de acuerdo con la aproximación **II** del esquema general arriba indicado.

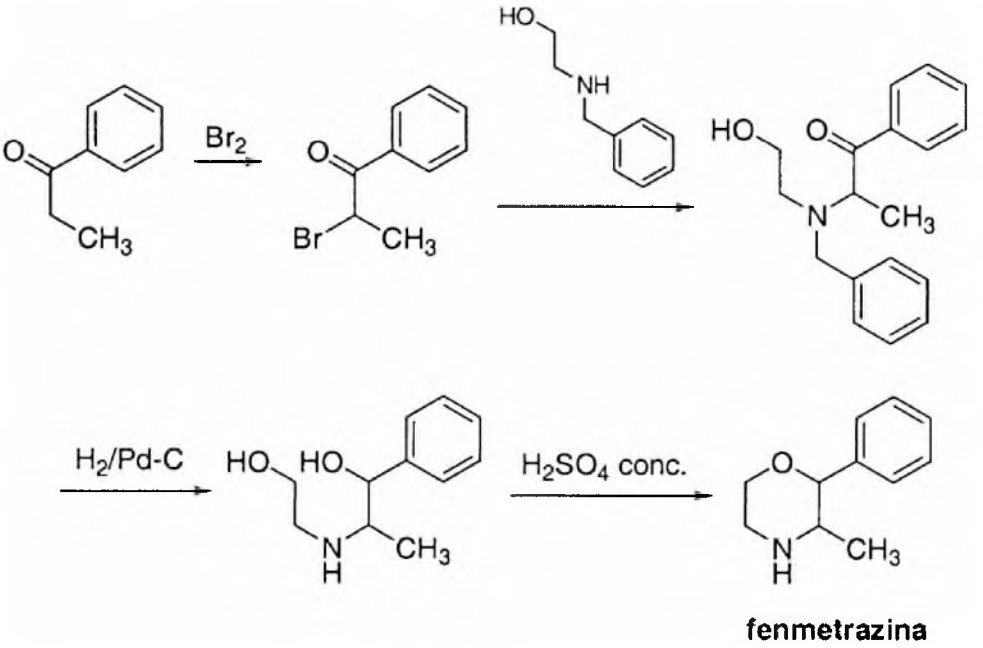


FIGURA 4.32. Síntesis de la fenmetrazina.

Por último, la condensación entre un derivado del 2-aminoetanol y la epiclorhidrina conduce a 2-clorometilmorfolinas susceptibles de funcionalización posterior en la posición 2. Así se obtiene el fragmento morfolínico presente en la quinolona antibacteriana *Y-34867* (figura 4.33).

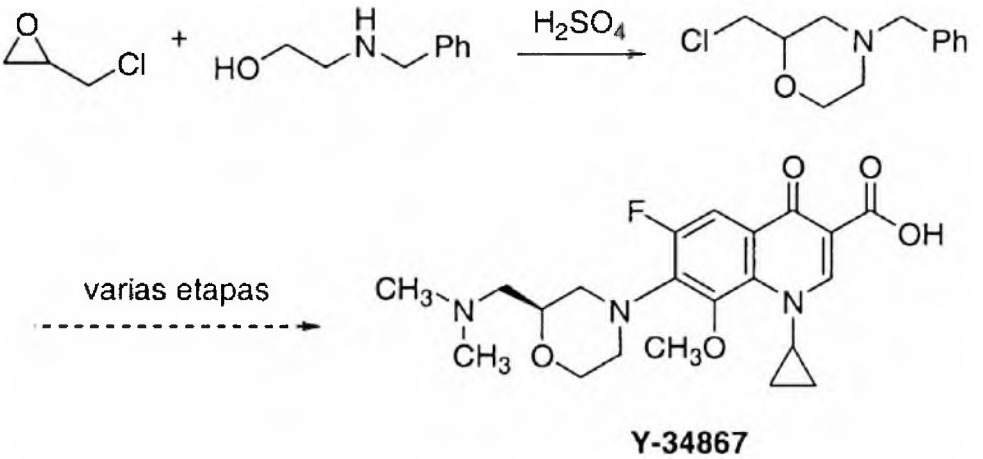


FIGURA 4.33. Síntesis de la *N*-bencil-2-clorometilmorfolina, precursora del Y-34867.

4.5. Derivados de la piperazina

Los derivados de la piperazina suelen obtenerse por alguno de los métodos indicados en la figura 4.34.

En líneas generales, son posibles tres aproximaciones sintéticas. En primer lugar puede procederse a la condensación de una amina primaria con una bis-(2-cloroetilamina) adecuada (vía **I**, figura 4.34), como se ilustra en la síntesis del antipsicótico *eltoprazina* (figura 4.35). Este método es el más adecuado para la síntesis de piperazinas sustituidas únicamente en los átomos de nitrógeno.

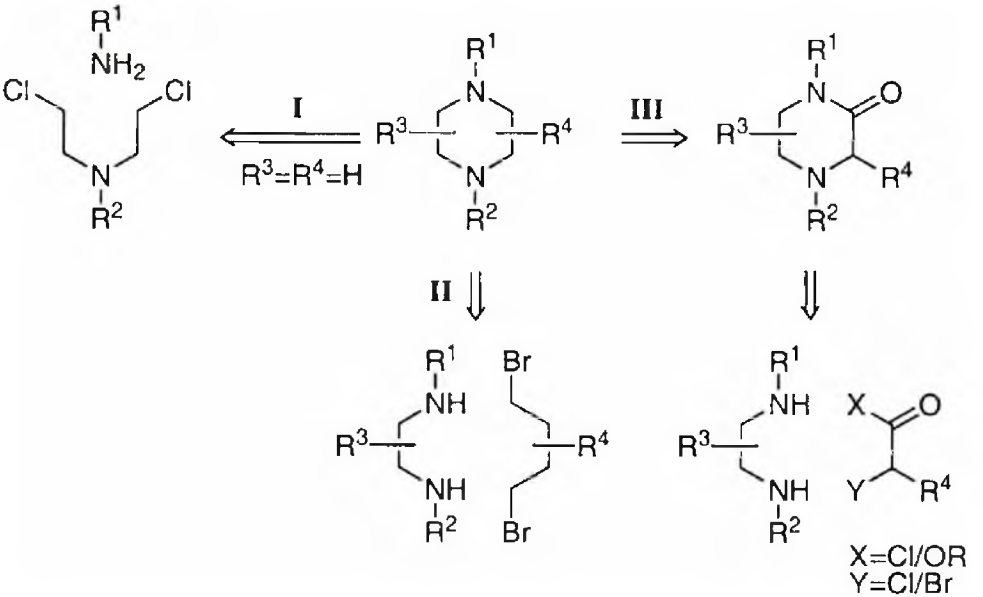


FIGURA 4.34. Síntesis de derivados de la piperazina

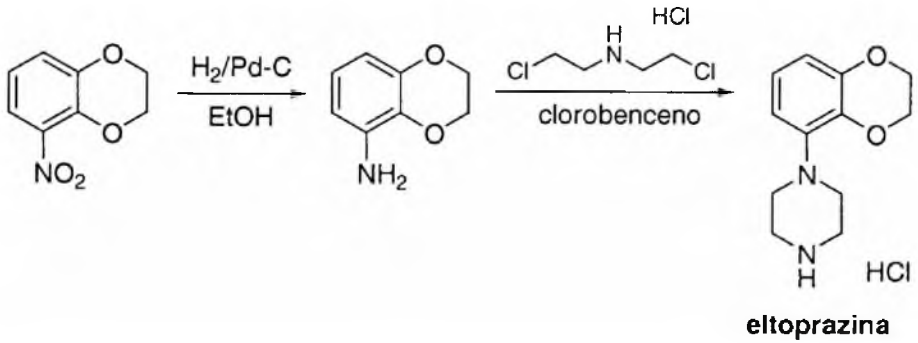


FIGURA 4.35. Preparación de la eltoprazina.

Cuando se requiere la introducción de sustituyentes en alguno de los átomos de carbono del anillo de piperazina resulta más conveniente proceder según la aproximación **II** (figura 4.34). En este caso, el anillo de piperazina se forma por condensación entre una etilendiamina y un derivado del 1,2-dibromoetano convenientemente sustituido, como se indica en la síntesis del antagonista β_2-adrenérgico *PMS-812* (figura 4.36).

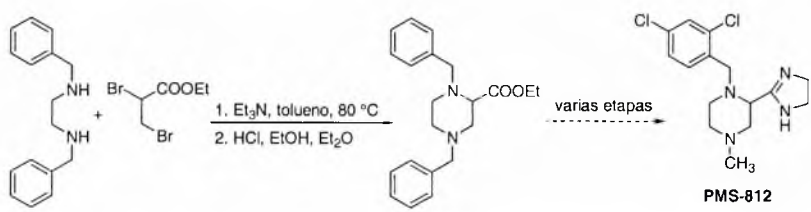


FIGURA 4.36. Síntesis del PMS-812.

Alternativamente, la síntesis de derivados de la piperazina puede plantearse a partir de la reducción de sistemas de piperazín-2-ona (vía III, figura 4.34) resultantes de la condensación de una etilendiamina con un α-haloéster. La síntesis del antidepresivo indicado en la figura 4.37 representa un ejemplo de esta aproximación.

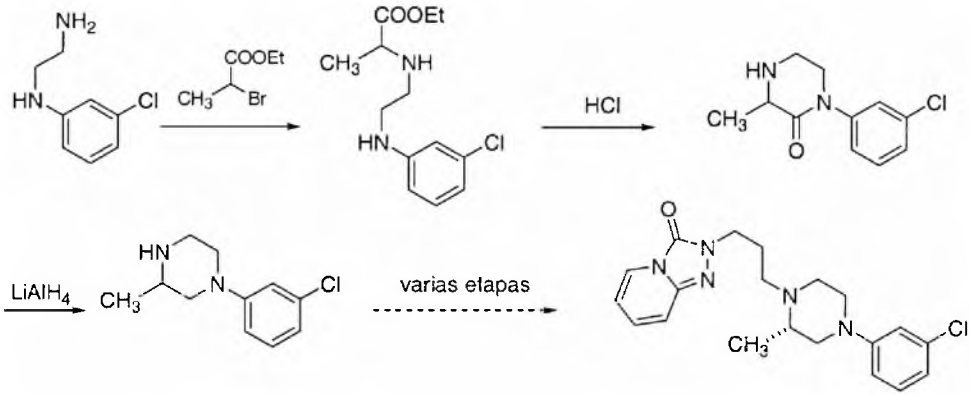
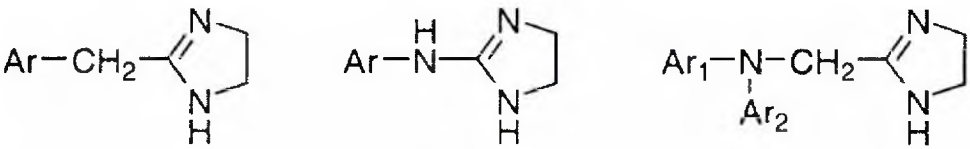


FIGURA 4.37. Obtención del sistema de piperazina por condensación de una etiléndiamina con un α-haloéster.

4.6. Derivados de la 2-imidazolina

La mayoría de los derivados de la 2-imidazolina con interés terapéutico pertenecen a alguna de las familias estructurales indicadas en la figura 4.38.



G **H** **I**

FIGURA 4.38. Familias estructurales de derivados de la 2-imidazolina.

La síntesis de los compuestos de tipo **G**, derivados de la 2-(arilmetil)-2-imidazolina puede plantearse a partir de la condensación en medio ácido entre un arilacetonitrilo y la etilendiamina, como se indica en la figura 4.39. La etapa de formación del imidato intermedio puede evitarse por condensación directa entre el nitrilo y la etilendiamina en presencia de ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH). Así se lleva a cabo la síntesis del antiarrítmico *cibenzolina* (figura 4.40).

Los derivados de la 2-imidazolina de tipo **H** pueden considerarse análogos cíclicos de guanidinas, por lo que su síntesis puede plantearse de forma similar a la de éstas (véase el apartado 2.3) por condensación entre un derivado de la *S*-metiltiourea y una amina (figura 4.41). Alternativamente, la *S*-metiltiourea puede contener ya el anillo de 2-imidazolina (vía **I**) o bien formarse éste por reacción con etilendiamina (vía **II**). La síntesis del agonista adrenérgico *tramazolina* se basa en esta aproximación (figura 4.42).

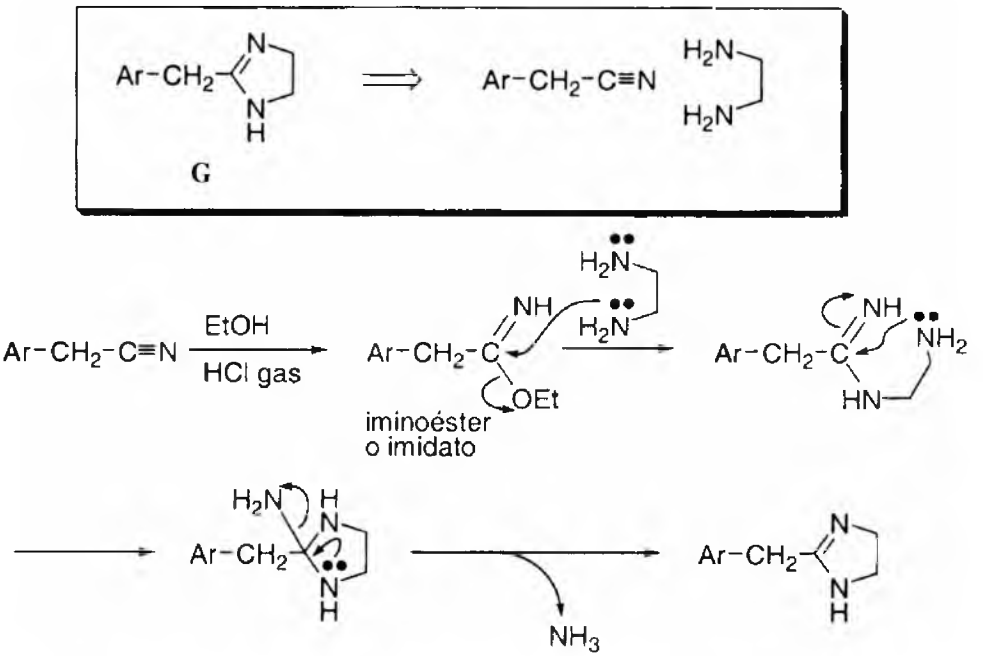
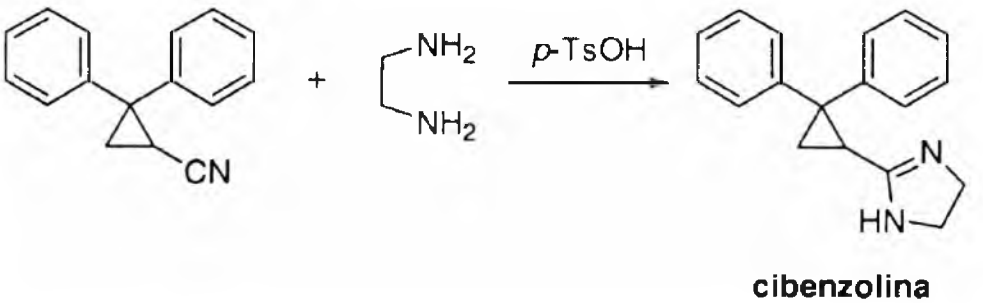


FIGURA 4.39. Síntesis general de derivados de la 2-(arilmetil)-2-imidazolina.



cibenzolina

FIGURA 4.40. Síntesis de la cibenzolina.

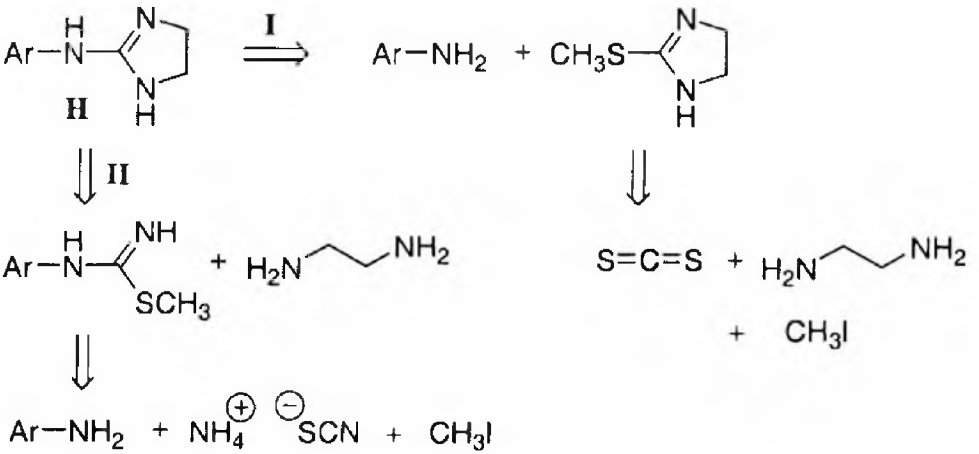


FIGURA 4.41. Síntesis general de derivados de la 2-(arilamino)-2-imidazolina.

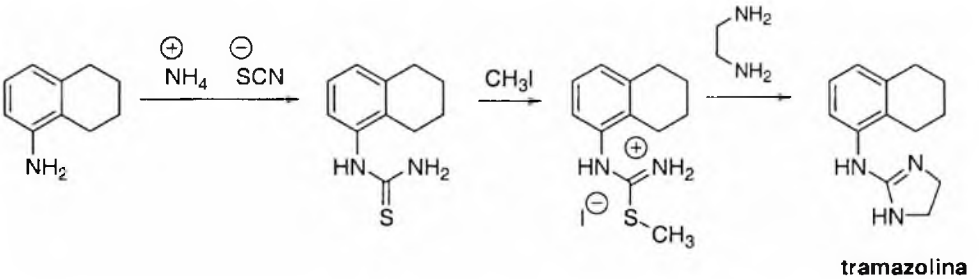


FIGURA 4.42. Síntesis de la tramazolina.

Por último, la síntesis de derivados de la 2-imidazolina de tipo **I** (figura 4.38) puede plantearse por condensación entre una diarilamina y la 2-(clorometil)-2-imidazolina. Esta última puede obtenerse a partir del 2-cloroacetonitrilo y la etilendiamina (figura 4.43), análogamente a como se ha indicado para los sistemas de tipo **G**. La síntesis del antihipertensor *fentolamina* se lleva a cabo según esta aproximación (figura 4.44).

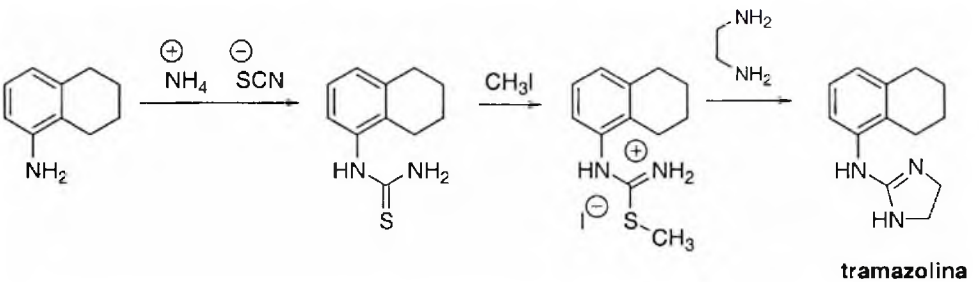


FIGURA 4.43. Síntesis general de derivados de tipo 2-(arilaminometil)-2-imidazolina.

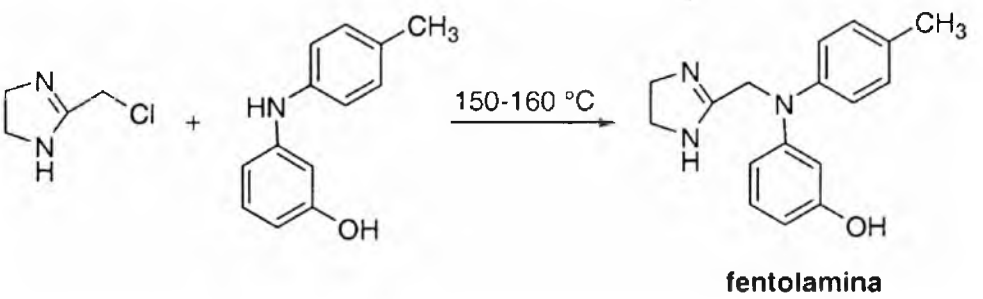


FIGURA 4.44. Síntesis de la fentolamina.

4.7. Derivados cíclicos de la urea: barbituratos y compuestos relacionados

Algunos sistemas heterocíclicos, como las 2-hidroxipirimidinas o las 2-oxoimidazolidinas, pueden considerarse derivados cíclicos de la urea. Análogamente, los compuestos con el anillo de oxazolidín-2-ona son carbamatos cíclicos. En este apartado se estudiarán los sistemas heterocíclicos como los anteriores de especial relevancia desde el punto de vista terapéutico.

4.7.1. Barbituratos y tiobarbituratos

Los barbituratos y tiobarbituratos de interés terapéutico como hipnótico-sedantes son derivados del ácido barbitúrico (5*H* -2,4,6-pirimidinatriona) y tiobarbitúrico (5*H*-2-tioxo-4,6-pirimidinadiona) disustituidos en la posición 5.

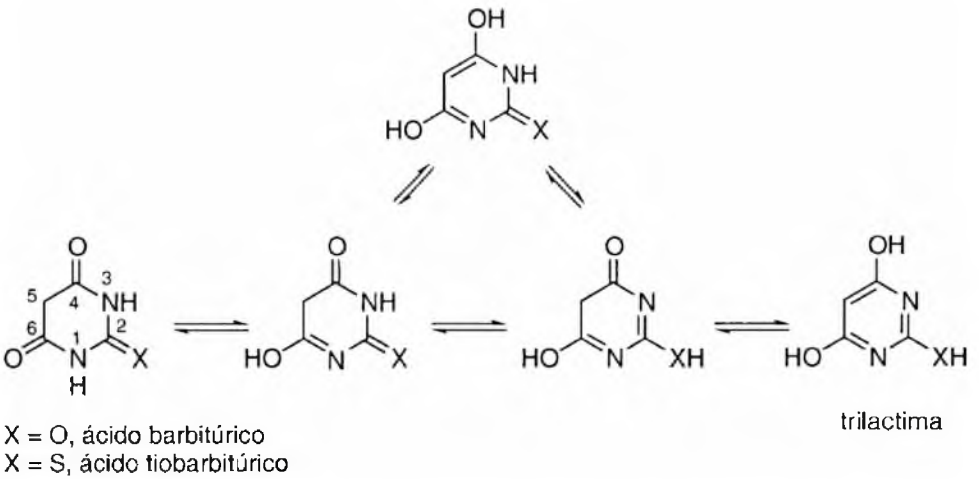


FIGURA 4.45. Equilibrios tautoméricos de los ácidos barbitúrico y tiobarbitúrico.

A diferencia de los compuestos no sustituidos, que deben su carácter ácido a los equilibrios tautoméricos indicados en la figura 4.45, los derivados disustituidos en la posición 5 son ácidos más débiles, al no ser posible la formación del tautómero con estructura de trilactima. Esta característica permite explicar buena parte de las propiedades físico-químicas de estos compuestos. Desde el punto de vista sintético, la obtención de barbituratos y tiobarbituratos puede plantearse a partir de la condensación entre un malonato adecuadamente sustituido en posición 2 (o equivalentes sintéticos como un cianoacetato o un malononitrilo) y un derivado de la urea o de la tiourea (figura 4.46).

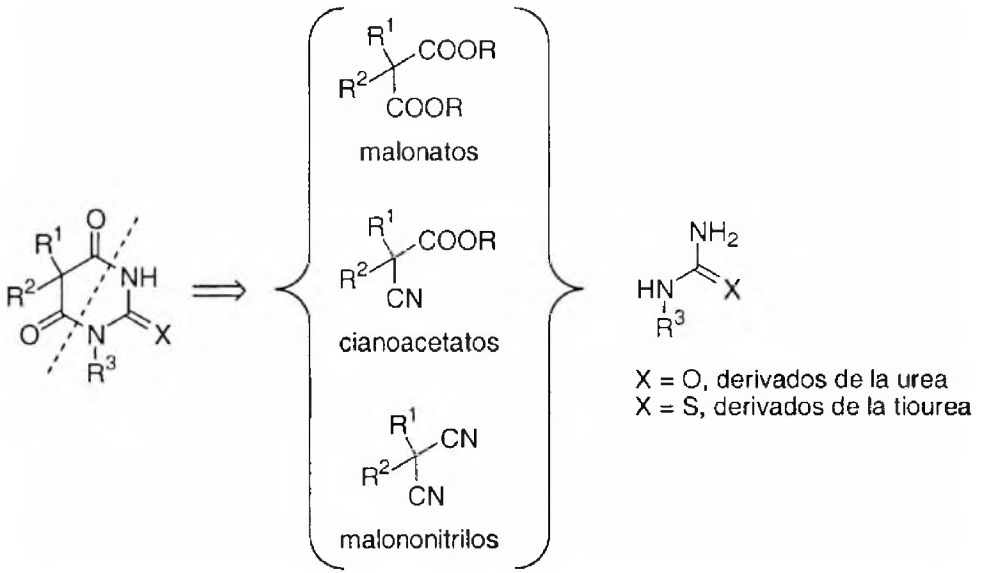


FIGURA 4.46. Síntesis general de barbituratos.

Esta síntesis general suele aplicarse con éxito para la obtención de barbituratos disustituidos con cadenas alifáticas lineales, ya sean idénticas, como en el *barbital*, o distintas, como en el *butabarbital* (figura 4.47).

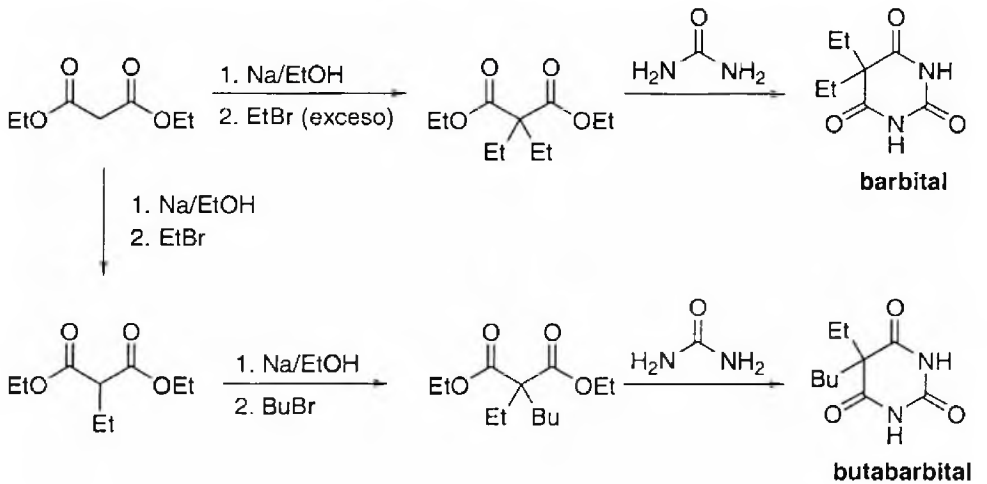


FIGURA 4.47. Síntesis del barbital y del butabarbital.

No obstante, cuando se requiere la introducción de cadenas ramificadas en la posición central del malonato, el método indicado anteriormente no suele ser eficaz por tener lugar, de forma preferente, una reacción de eliminación a partir del haluro de alquilo. En estos casos, la condensación de Knoevenagel suele representar una alternativa eficaz, como se ilustra en la síntesis del *amobarbital* (figura 4.48). En el ejemplo se emplea la modificación de Doëbner de la condensación de Knoevenagel, que consiste en el empleo de piperidina y ácido acético en el seno de tolueno.

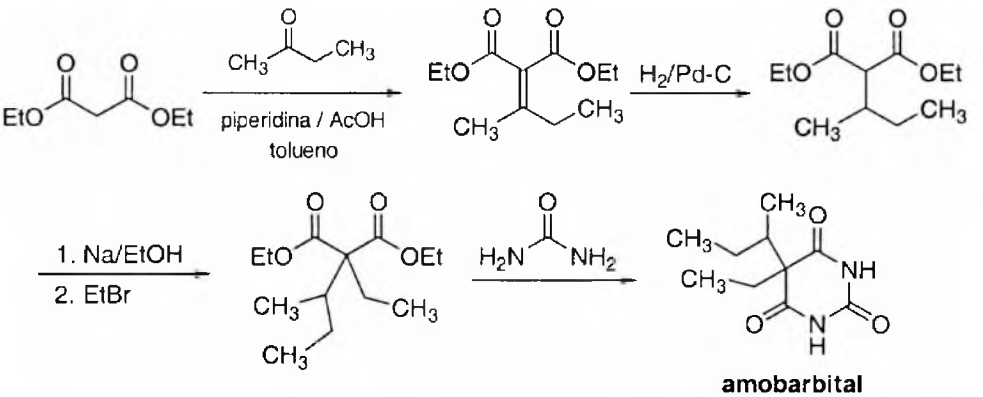


FIGURA 4.48. Empleo de la condensación de Knoevenagel en la síntesis de barbituratos.

La condensación de Knoevenagel se emplea igualmente con éxito para la introducción de sustituyentes de naturaleza cicloalifática, como en el *ciclobarbital* (figura 4.49).

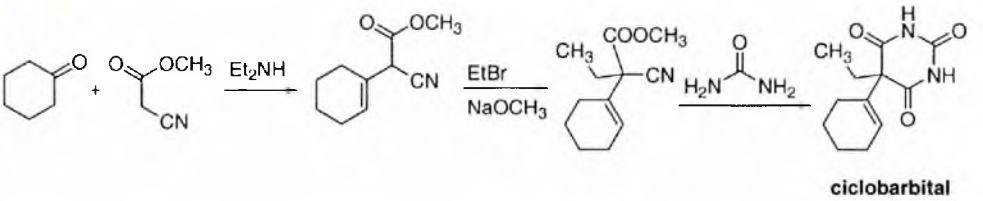


FIGURA 4.49. Síntesis del ciclobarbital.

Sin embargo, ninguno de los métodos descritos es aplicable para la síntesis de barbituratos sustituidos con sistemas aromáticos. En estos casos, se debe partir del fenilacetonitrilo, sobre el que se elabora el sistema del malonato. La síntesis del *fenobarbital* (figura 4.50) constituye un ejemplo ilustrativo de esta estrategia.

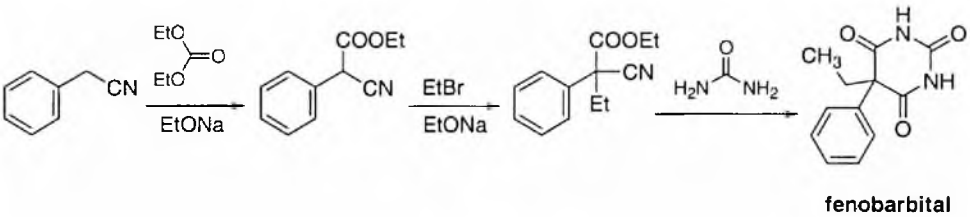


FIGURA 4.50. Síntesis del fenobarbital.

4.7.2. Hidantoínos y oxazolidíndionas

Los compuestos con anillos de hidantoína y las oxazolidíndionas utilizados en terapéutica (figura 4.51) suelen proceder de la farmacomodulación de los barbituratos. Este tipo de estructuras presentan, como los barbituratos de los que derivan, propiedades anticonvulsivas. No obstante, hoy en día muchos de ellos han ido cayendo en desuso paulatinamente.

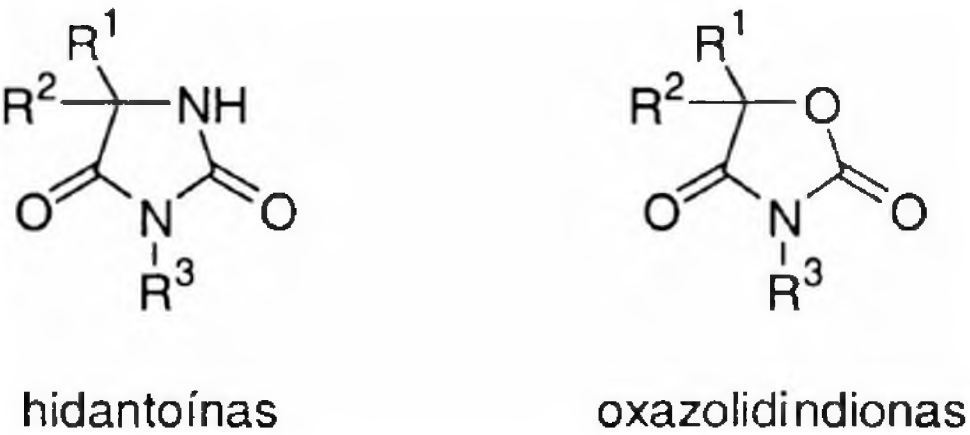


FIGURA 4.51. Estructura general de las hidantoínas y de las oxazolidíndionas.

La síntesis de hidantoínas se lleva a cabo por medio de la reacción de Bucherer, una modificación de la síntesis de Strecker de aminoácidos. Así, el tratamiento de una cetona con carbonato amónico y cianuro conduce, en un proceso "one-pot" a la correspondiente hidantoína, como se indica en la figura 4.52. El átomo de nitrógeno de la posición 3 puede alquilarse de forma selectiva frente al de la posición 1 debido al mayor carácter ácido de la imida de la que forma parte el primero. La reacción transcurre por formación del correspondiente anión en medio básico y alquilación con un haluro de alquilo.

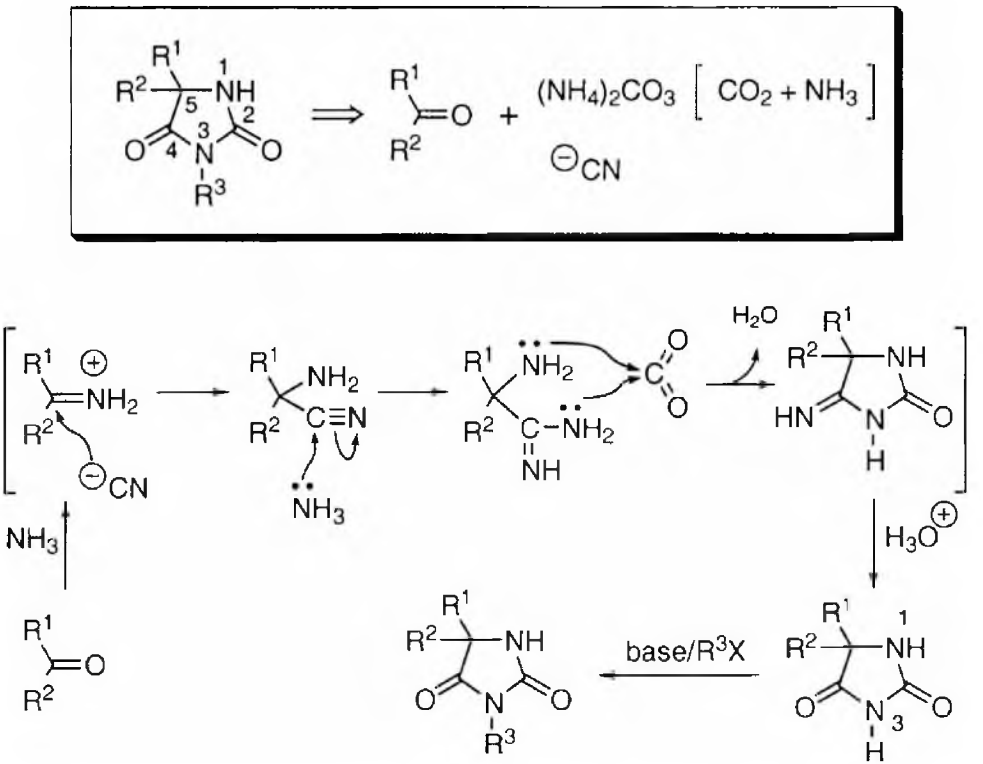


FIGURA 4.52. Síntesis de Buckerer de hidantoínas.

Las oxazolidindionas se obtienen por reacción entre un α-hidroxiéster adecuado y la urea (figura 4.53). Dicho hidroxiéster procede de la correspondiente cianhidrina, obtenida por tratamiento de una cetona adecuada con cianuro.

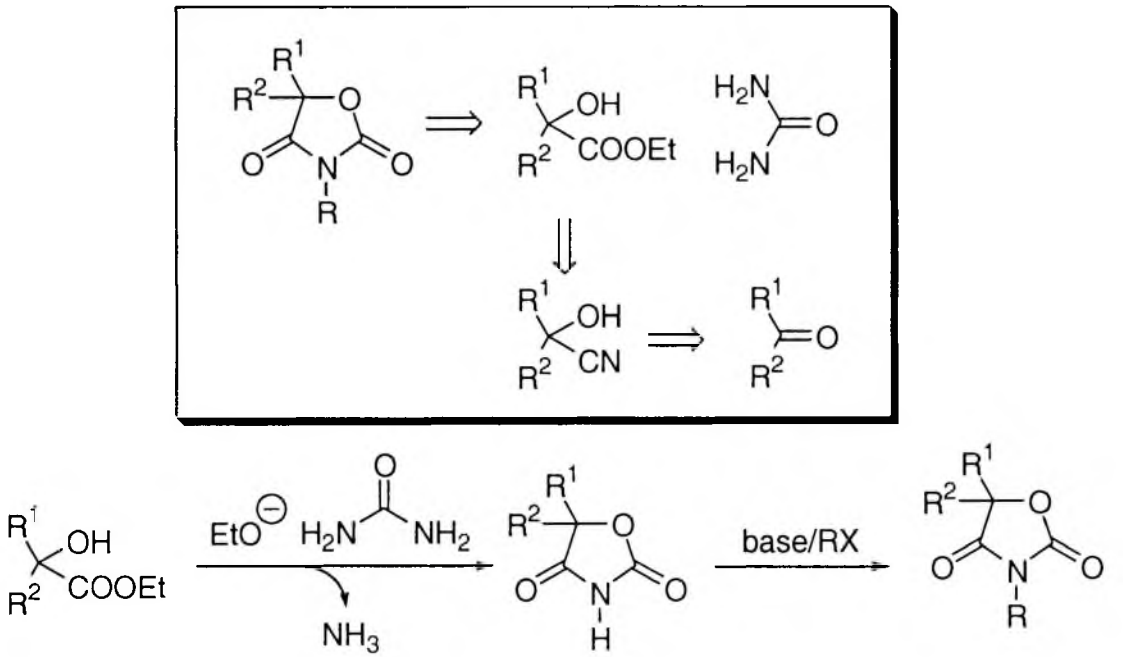
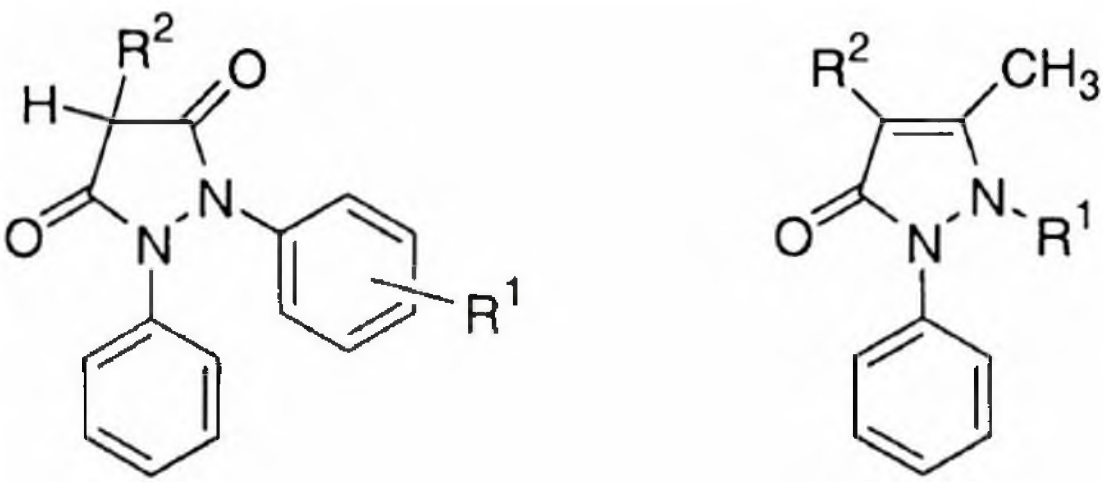


FIGURA 4.53. Síntesis general de oxazolidindionas.

4.7.3. Pirazolidindionas y 3-pirazolonas

Este grupo comprende una serie de fármacos útiles como *analgésicos, antipiréticos* y *antiinflamatorios*. En la figura 4.54 se indica su estructura general.



pirazolidíndionas

3-pirazolonas

FIGURA 4.54. Estructuro general de las pirazolidindionas y de las 3-pirazolonas.

La síntesis de las *pirazolidindionas* se lleva a cabo por condensación entre un malonato y una hidrazina sustituida, como se ilustra en la figura 4.55 con la síntesis de la *fenilbutazona*.

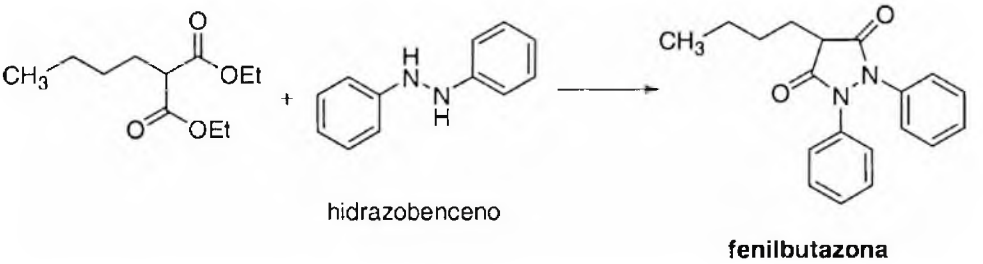


FIGURA 4.55. Síntesis de la fenilbutazona.

La síntesis de las *3-pirazolonas* se inicia con la condensación entre el acetilacetato de etilo y la fenilhidrazina (figura 4.56).

Una vez formado el anillo de pirazolona es posible la introducción de sustituyentes tanto sobre N^1 como sobre C4. Así, el tratamiento de **J** con sulfato de dimetilo en medio básico permite la alquilación de N^1 y conduce a la *fenazona* (figura 4.57).

La singular reactividad de la pirazolona intermedia **J** permite la introducción sobre la posición 4 tanto de grupos alquilo como de grupos amino. A partir del equilibrio tautomérico representado en la figura 4.58, puede interpretarse que la reactividad observada para C^4 es equivalente a la de un grupo metileno en posición central respecto a un compuesto 1,3-dicarbonílico, situación que se observa en el tautómero Δ^5. En general, la introducción de sustituyentes carbonados sobre C^4 se lleva a cabo mediante una condensación de tipo Knoevenagel seguida de reducción (véase apartado 4.7.1). Alternativamente, es posible una reacción de nitrosación en C4 seguida de reducción, lo que conduce al derivado **K**. La aminación reductora de un compuesto carbonílico adecuado sobre **K**, acompañada de alquilación en N1, conduce a los sistemas de 3-pirazolona de interés terapéutico.

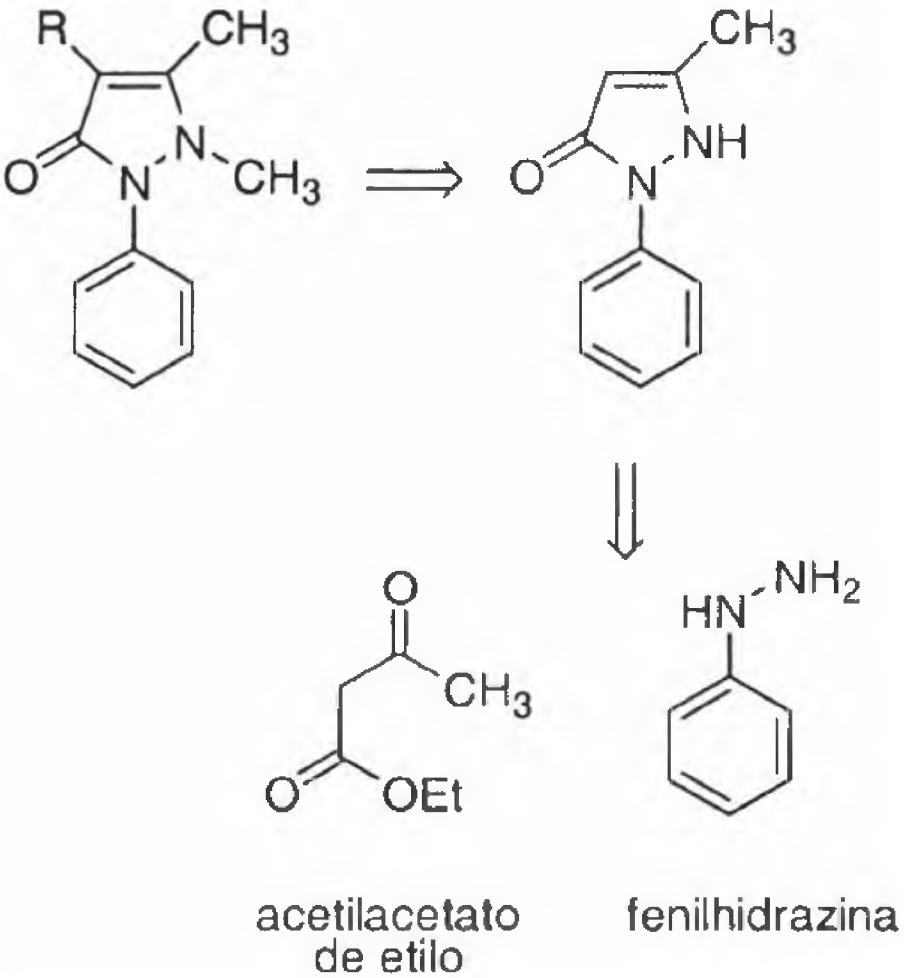


FIGURA 4.56. Síntesis de derivados de la 3-pirazolona.

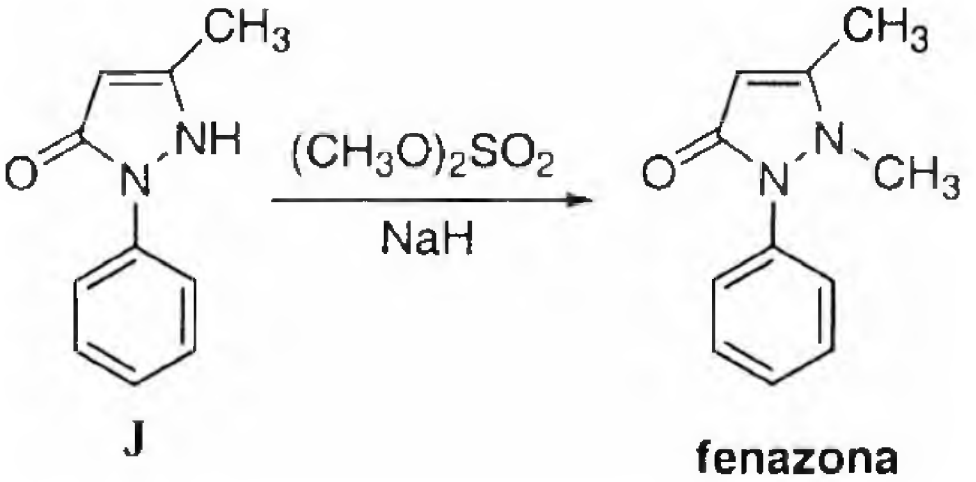


FIGURA 4.57. Alquilación de N1 en las 3-pirazolonas.

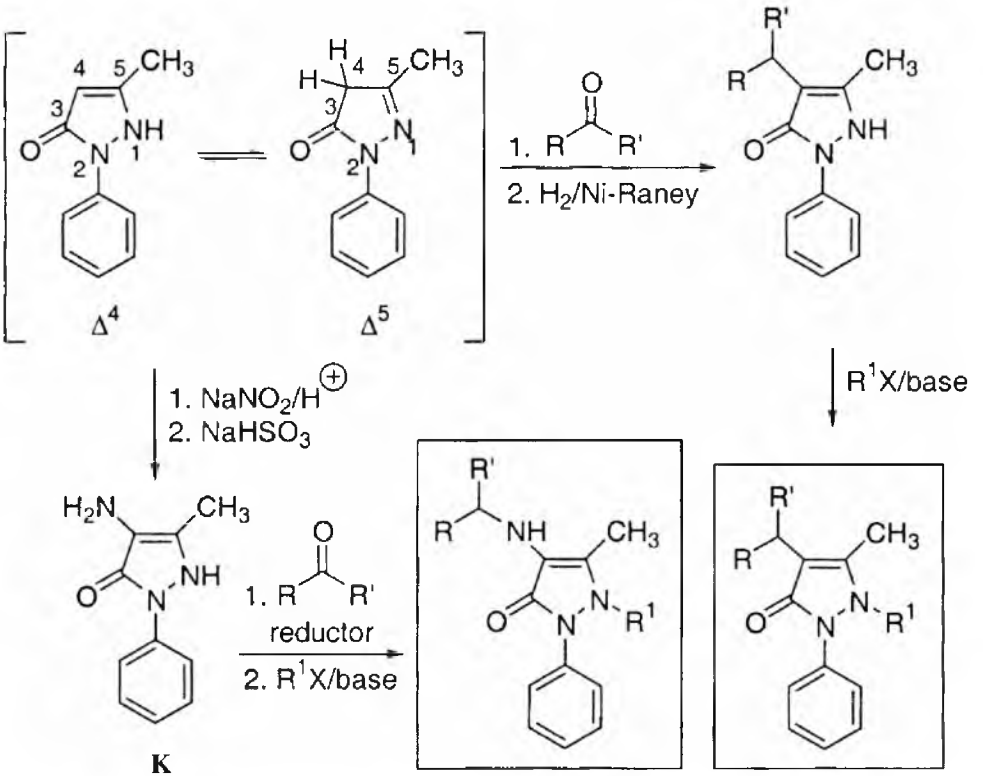


FIGURA 4.58. Introducción de sustituyentes sobre la posición 4 de las 3-pirazolonas.

5
Sistemas heterocíclicos aromáticos con un solo anillo

La reactividad de los sistemas heterocíclicos aromáticos está condicionada por sus características electrónicas. Así, se consideran *π-deficientes* todos aquellos sistemas aromáticos cuyos átomos de carbono muestran menor densidad electrónica que el heteroátomo o heteroátomos del sistema heterocíclico. Por el contrario, en los llamados sistemas *π-excedentes*, la densidad electrónica de los átomos de carbono del anillo aromático es mayor que la de los heteroátomos que forman parte del sistema.

5.1. Sistemas π-deficientes

Los sistemas *π-deficientes* pueden considerarse análogos del benceno en los que uno o varios de sus átomos de carbono se han reemplazado por heteroátomos trivalentes. De la observación de sus formas resonantes puede entenderse el origen de la deficiencia electrónica sobre los átomos de carbono del anillo aromático que es característica de estos sistemas. En la figura 5.1 se ilustra esta propiedad para la piridina, el sistema π-deficiente más simple.

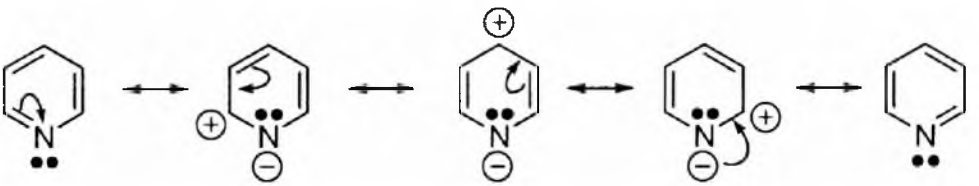


FIGURA 5.1. Formas resonantes en la piridina, un sistema π-deficiente.

En los fármacos, los sistemas π-deficientes más abundantes son los que resultan de la sustitución de uno o varios átomos de carbono del benceno por átomos de nitrógeno. Dado que todos ellos presentan reactividad y propiedades químicas similares, centraremos inicialmente el estudio en los derivados de la piridina.

5.1.1. Derivados de la piridina

La sustitución electrófila aromática, una de las reacciones más útiles en la química del benceno, no está favorecida en los sistemas π-deficientes como la piridina. En general, las reacciones son muy lentas y solamente algunas de ellas son útiles sintéticamente. Como es fácil deducir a partir de las formas resonantes indicadas en la figura 5.1, los reactivos electrófilos reaccionarán preferentemente sobre la posición 3 de la piridina, como se observa en las reacciones de sulfonación y de bromación, procesos que transcurren con rendimientos aceptables, si bien requieren condiciones de reacción drásticas (figura 5.2).

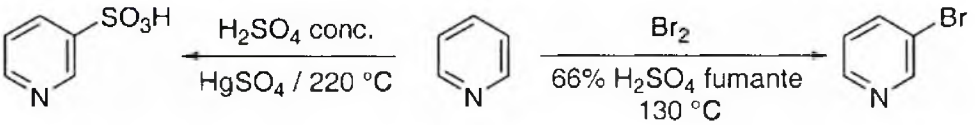


FIGURA 5.2. Reacciones de la piridina con electrófilos.

Como es lógico, las condiciones requeridas para estos procesos impiden su utilización en la síntesis de estructuras más elaboradas. En consecuencia, la introducción de determinados sustituyentes sobre la posición 3 de la piridina suele llevarse a cabo por síntesis total del anillo. Así, precursores sintéticos de elevada versatilidad, como el *ácido nicotínico*, la *β-picolina* o el *nicotinonitrilo*, se preparan industrialmente a partir de acetaldehído o formaldehído y amoniaco (figura 5.3).

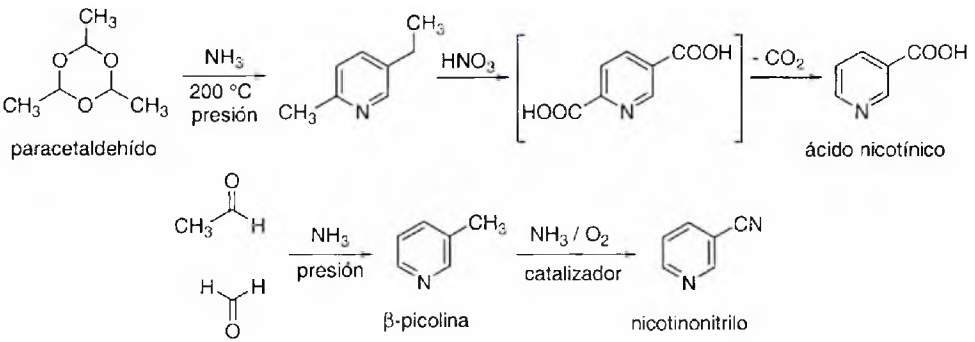


FIGURA 5.3. Obtención de derivados de la piridina con sustituyentes carbonados en posición 3.

Algunos derivados del ácido nicotínico, como determinados ésteres, amidas e hidrazidas, tienen utilidad terapéutica. Estos derivados se obtienen fácilmente a partir del propio ácido nicotínico o del nicotinonitrilo mediante alguna de las sencillas transformaciones funcionales indicadas en la figura 5.4.

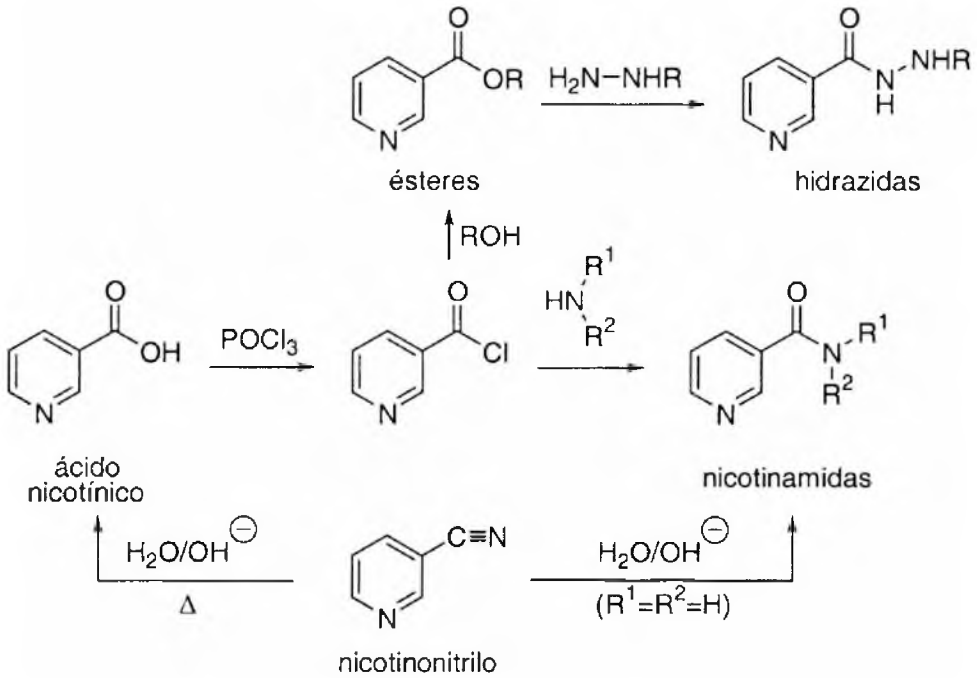


FIGURA 5.4. Síntesis de derivados del ácido nicotínico.

El carácter π-deficiente del anillo de piridina y de sus análogos se refleja en la capacidad para dar lugar a reacciones de *sustitución nucleófila* sobre las posiciones 2, 4 y 6 del anillo. Una reacción conocida desde muy antiguo es la *reacción de Chichibabin*, consistente en el tratamiento de la piridina con amiduro sódico. De esta forma se introduce un grupo amino sobre la posición 2 o, alternativamente, sobre la 4 si la primera está ya ocupada (figura 5.5).

FIGURA 5.5. Reacción de Chichibabin.

La aminación en posición 2 es el proceso más favorable. En condiciones más drásticas puede obtenerse la 2,6-diaminopiridina y la 2,4,6-triaminopiridina, si bien el proceso tiene escaso interés desde un punto de vista sintético.

Una alternativa más reciente a la reacción de Chichibabin es la aminación de haluros de arilo con amoniaco catalizada por óxido de cobre I (Cu2O) en el senode etilenglicol. Aunque el proceso se lleva a cabo a temperatura y presión elevadas, es compatible con otros grupos funcionales sobre el anillo aromático (figura 5.6).

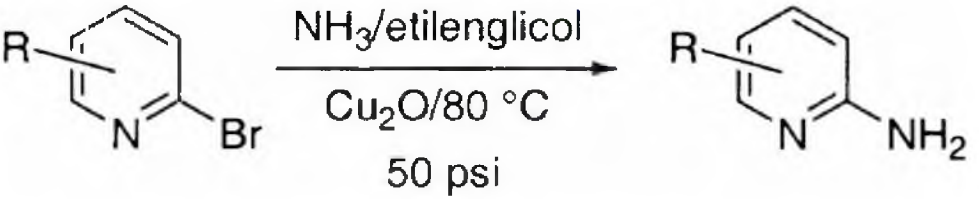


FIGURA 5.6. Aminación de 2-bromopiridinas catalizada por Cu2O.

Esta reacción se ha aplicado con éxito a partir de un derivado de la 2-bromopiridina en la preparación de un intermedio sintético de un antimuscarínico M3 de nueva generación (figura 5.7).

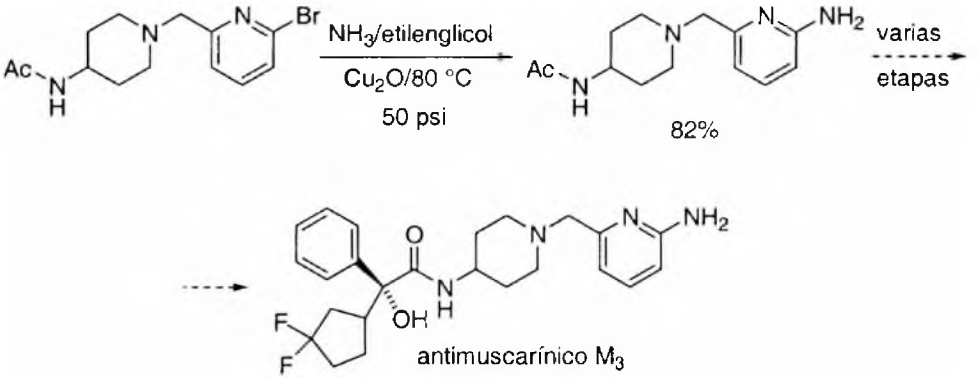
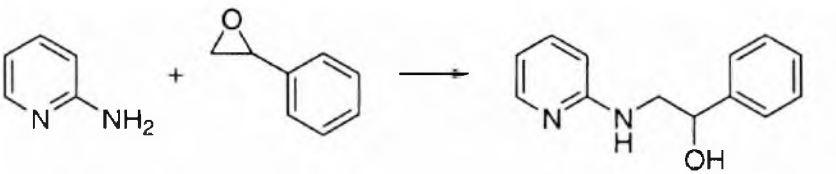


FIGURA 5.7. Aplicación sintética de la aminación de 2-bromopiridinas catalizada por Cu2O.

La propia 2-aminopiridina es un intermedio sintético muy versátil y se utiliza con frecuencia en la síntesis de compuestos de actividad antihistamínica. En la figura 5.8 se muestra la síntesis de uno de ellos, el *feniramidol*.



feniramidol

FIGURA 5.8. Síntesis del feniramidol.

Las reacciones de *sustitución nucleófila aromática* sobre 2-, 4- ó 6-cloropiridinas son procesos muy favorables. Así, la síntesis del antihistamínico H1 *tripelenamina* se inicia por ataque nucleófilo de la bencilamina sobre la 2-cloropiridina (figura 5.9).

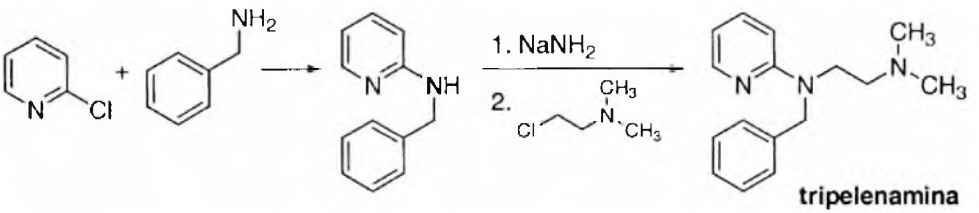


FIGURA 5.9. Síntesis de la tripelenamina.

Las reacciones de sustitución nucleófila sobre este tipo de sistemas también pueden estar promovidas por nucleófilos carbonados, como se ilustra en la síntesis de la *feniramina*, otro antihistamínico H1 (figura 5.10).

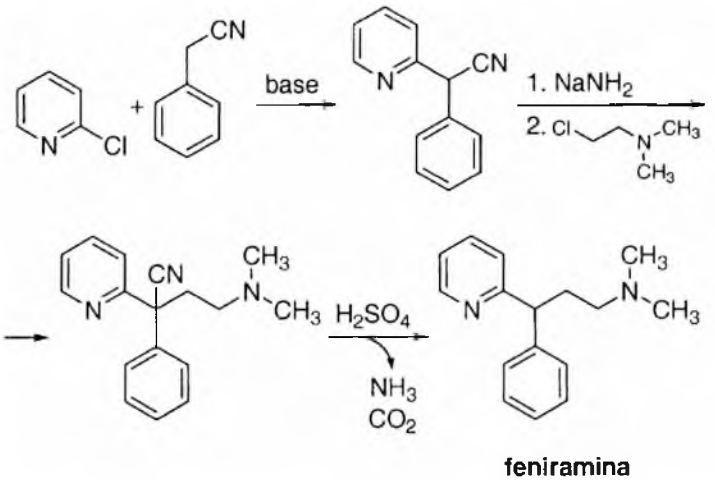


FIGURA 5.10. Síntesis de la feniramina.

Es interesante destacar que la introducción de átomos de cloro en las posiciones 2-, 4- o 6- de los derivados de la piridina puede llevarse a cabo fácilmente a partir de las correspondientes *piridonas* por tratamiento con oxicloruro de fósforo y/o pentacloruro de fósforo (figura 5.11).

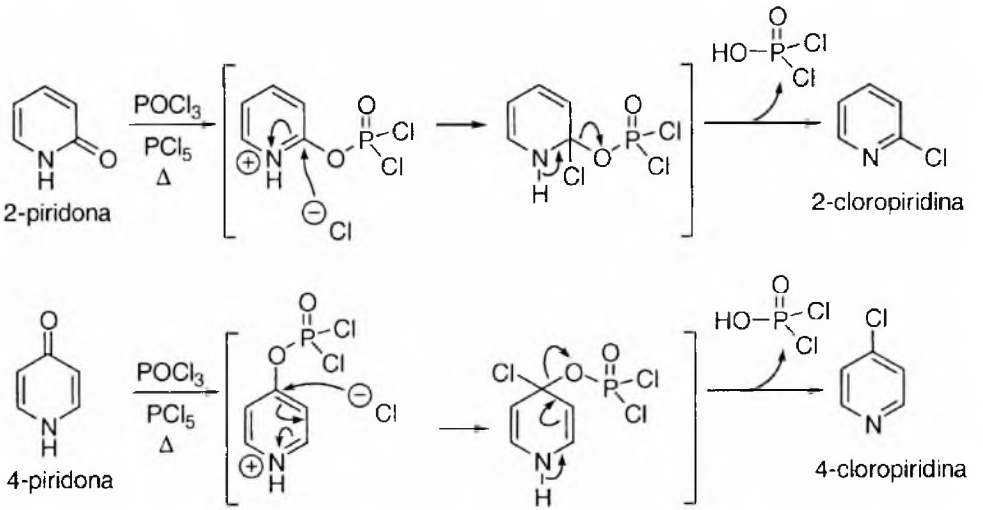


FIGURA 5.11. Obtención de cloropiridinas a partir de piridonas.

Las 2- y 4-halopiridinas son también sintéticamente interesantes como precursores de los correspondientes derivados organolíticos. Así, en la síntesis del antihistamínico *triprolidina*, la introducción del anillo de piridina se lleva a cabo de este modo (figura 5.12).

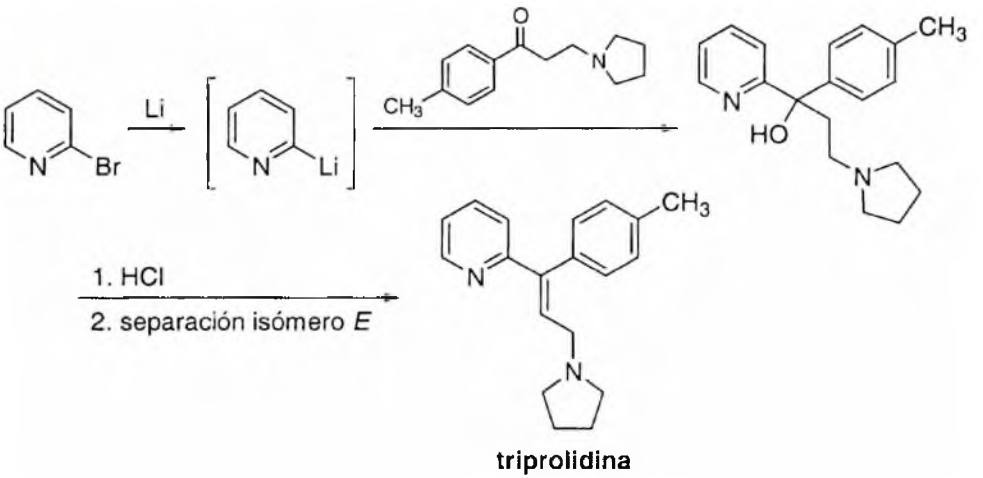


FIGURA 5.12. Síntesis de la triprolidina.

Las alquilpiridinas, en concreto las picolinas o metilpiridinas (figura 5.13),

constituyen un grupo de derivados de gran utilidad sintética. La mayoría de ellas, al igual que la propia piridina, se obtienen del alquitrán de hulla. Las 2- (α-) y 4- (γ-) picolinas son interesantes por la reactividad que muestra el grupo metilo, equivalente a la de un grupo metilo en posición α respecto a un grupo carbonilo. Esta activación no es posible en las 3-picolinas, cuya reactividad es comparable a la del tolueno.

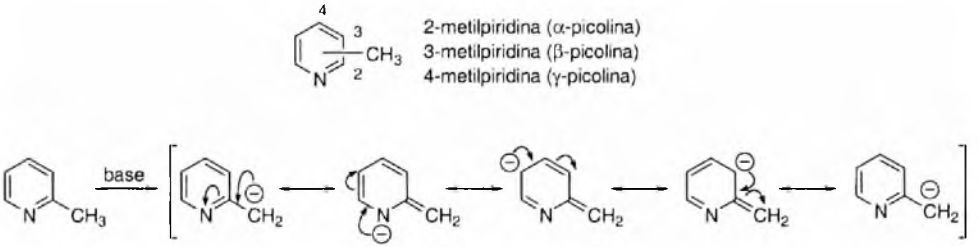


FIGURA 5.13. Estructura y reactividad de las metilpiridinas.

En la síntesis de la *betahistina*, un inhibidor de la diaminooxidasa, se aprovecha esta reactividad característica de la 2-picolina. El proceso se inicia con la formación de un enlace C-C por condensación en medio básico de la 2-picolina conparaformaldehído (figura 5.14). En el capítulo 3 (figura 3.21), ya se indicó otro ejemplo relacionadocon este tipo de reactividad.

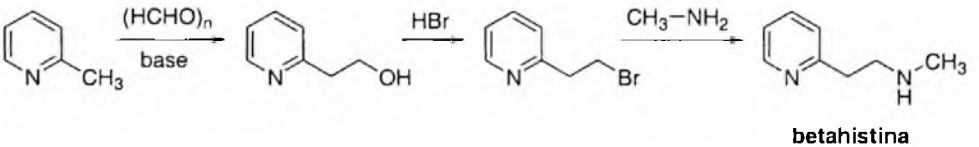


FIGURA 5.14. Síntesis de la betahistina.

En ocasiones, es más conveniente recurrir directamente a la síntesis del sistema aromático ya sustituido con los grupos funcionales adecuados o con precursores de los mismos. Un ejemplo de ello es la síntesis del tuberculostático *etionamida* (figura 5.15). En este caso, la condensación entre la cianoacetamida y el 2,4-dioxohexanoato de etilo proporciona un derivado de la 2-piridona que, por transformaciones funcionales posteriores, conduce al fármaco final.

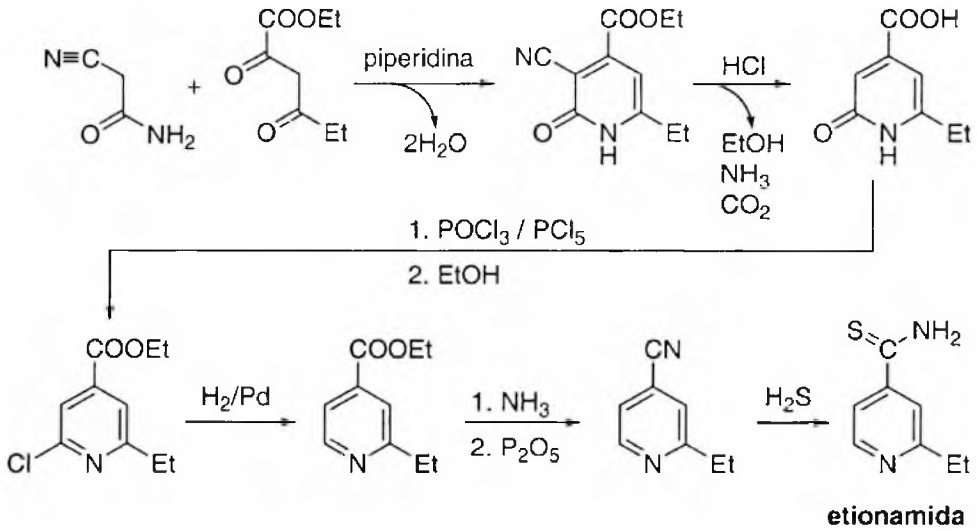


FIGURA 5.15. Síntesis de la etionamida.

5.1.2. Derivados de la pirimidina

Uno de los derivados de la pirimidina más sencillo y versátil desde el punto devista sintético es la *2,4,6-tricloropirimidina.* Este compuesto se obtiene a partir delácido barbitúrico (apartado 4.7), por tratamiento con oxicloruro de fósforo (figura 5.16).

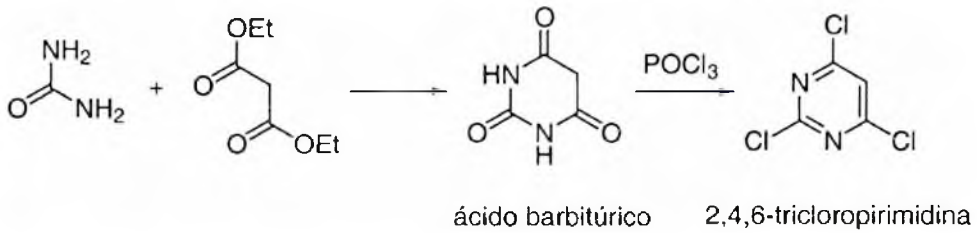


FIGURA 5.16. Síntesis de la 2,4,6-tricloropirimidina.

El interés de este sistema heterocíclico radica en la posibilidad de sustituir selectivamente con distintos nucleófilos cada una de las posiciones 2,4 ó 6 del anillo aromático. Así, de los tres átomos de cloro del producto de partida, el de la posición 2 es el más reactivo frente a la sustitución nucleófila aromática al estar flanqueado por los dos átomos de nitrógeno del anillo. En consecuencia, la adición de *1 equivalente* de nucleófilo permite la funcionalización selectiva de dicha posición. Alternativamente, si se emplean *2 equivalentes* de nucleófilo, es posible la funcionalización *simultánea y*

selectiva de las posiciones 2 y 4 sin que se observe la formación de una mezcla estadística de pirimidinas mono, di y trisustituidas. Este hecho es explicable por la disminución gradual del carácter electrófilo del heterociclo asociada a la pérdida de átomos de cloro sobre el sistema aromático. En consecuencia, el primer equivalente de nucleófilo desplazará exclusivamente al átomo de cloro de la posición 2, ya que la 2,4,6-tricloropirimidina de partida es más reactiva que el derivado sustituido en 2 que se está formando en el proceso. Por la misma razón, un segundo equivalente de nucleófilo conducirá al derivado sustituido en 2 y 4, ya que éste es menos reactivo que la pirimidina sustituida en 2 sobre la que tiene lugar la reación. En la figura 5.17 se indican algunos ejemplos en los que se ilustra la reactividad de la 2,4,6-tricloropirimidina frente a nucleófilos.

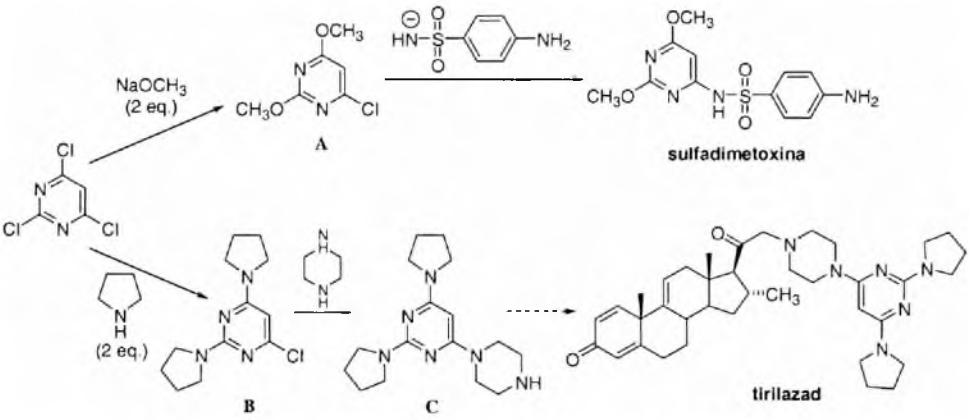


FIGURA 5.17. Reactividad de la 2,4,6-tricloropirimidina frente a nucleófilos.

La 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina (**A**), que se obtiene por reacción con 2 equivalentes de metóxido sódico, se emplea en la síntesis de la *sulfadimetoxina* (figura 3.47). Análogamente, la reacción con 2 equivalentes de pirrolidina conduce al derivado disustituido **B** que, por reacción con 1 equivalente de proporciona **C**. Esta pirimidina trisustituida forma parte de la estructura del *tirilazad,* un inhibidor de la sintasa del óxido nítrico.

En muchos casos, según el tipo de sustitución requerido sobre el anillo de pirimidina, es más conveniente el planteamiento de una síntesis total de anillo ya funcionalizado. Así, por ejemplo, la 4-amino-2,6-dicloropirimidina no puede obtenerse de la manera indicada anteriormente, por lo que se ha desarrollado una síntesistotal de acuerdo con el esquema indicado en la figura 5.18.

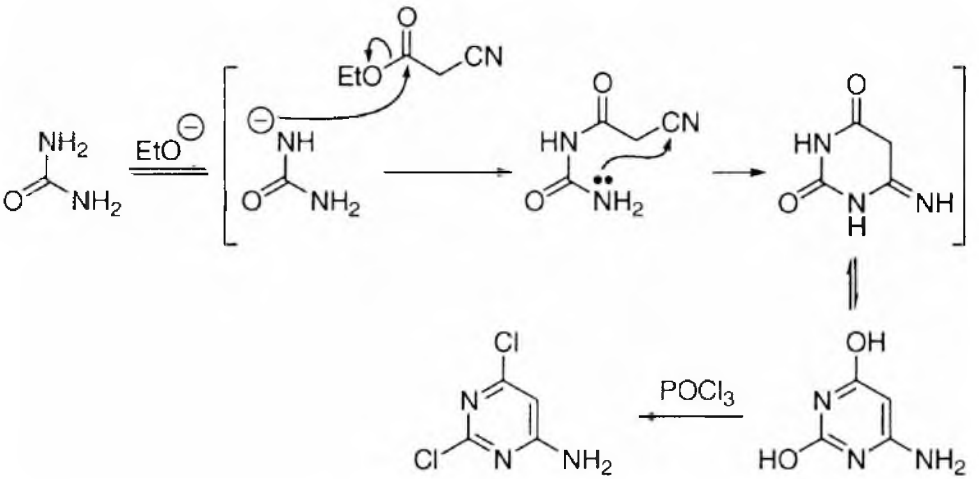


FIGURA 5.18. Síntesis de la 4-amino-2,6-dicloropirimidina.

En general, las síntesis totales de sistemas de pirimidina suelen reducirse a la condensación entre dos fragmentos de tres eslabones cada uno. El correspondiente a las posiciones 4-6 procede de precursores carbonílicos adecuados, mientras que para el fragmento 1-3 suele recurrirse a la urea, la tiourea o la guanidina. La síntesis del citostático *fluorouracilo* y del fungicida *flucitosina* constituyen dos ejemplos más de esta aproximación (figura 5.19).

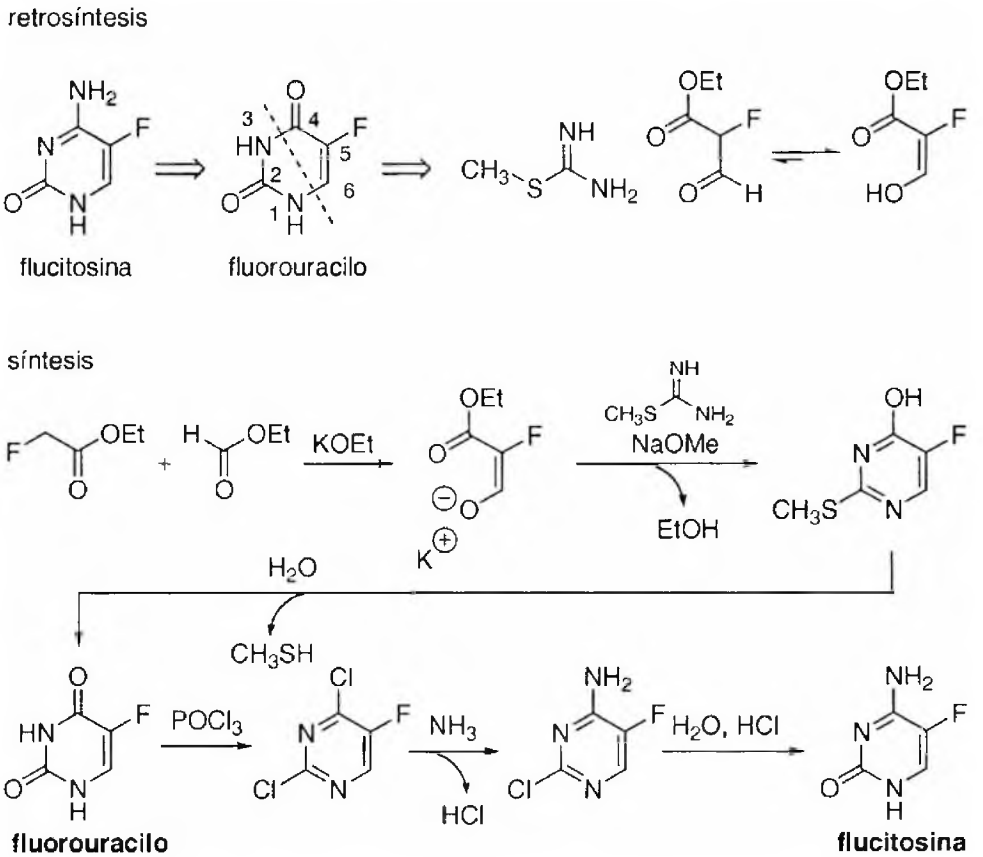


FIGURA 5.19. Síntesis del fluorouracilo y de la flucitosina.

5.2. Sistemas π-excedentes

Los sistemas aromáticos π-excedentes se caracterizan estructuralmente por ser sistemas de cinco miembros con al menos un heteroátomo que cede parte de su densidad electrónica al anillo. Ello es consecuencia de la participación de uno de los pares de electrones del heteroátomo en la resonancia del sistema aromático, como se indica en la figura 5.20.

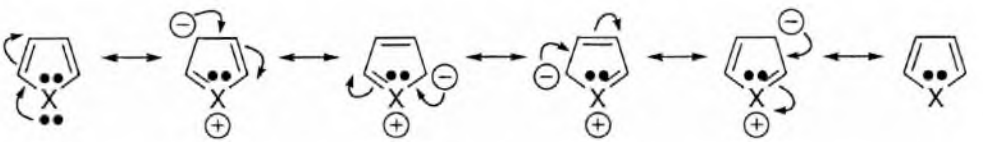


FIGURA 5.20. Formas resonantes en los sistemas π-excedentes.

5.2.1. Sistemas con un heteroátomo

En los fármacos, los sistemas π-excedentes más abundantes con un único heteroátomo son el tiofeno, el furano y, en menor medida, el pirrol. A diferencia de los sistemas considerados en el apartado anterior, los sistemas aromáticos π-exceden-tes se caracterizan por su mayor reactividad frente a electrófilos en comparación con el benceno. En consecuencia, las reacciones de sustitución electrófila aromática tienen lugar en condiciones suaves para dar los correspondientes sistemas sustituidos en la posición a respecto al heteroátomo, y sólo se originan compuestos sustituidos en 3 o 4 cuando las posiciones 2 y 5 están ocupadas. Recordemos que la posición de ataque del electrófilo viene determinada por la estabilidad del carbocatión intermedio que se genera en el proceso. La síntesis del derivado furánico**D**, precursor del antihis-tamínico H2 *ranitidina* es un ejemplo de ello (figura 5.21).

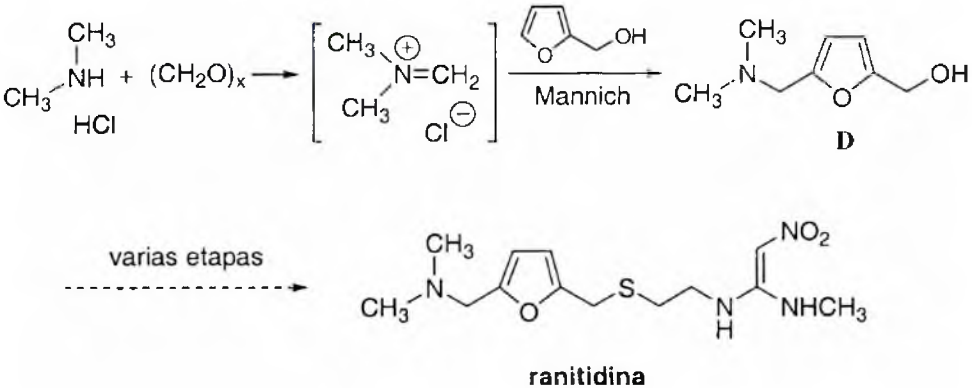


FIGURA 5.21. Síntesis de la ranitidina.

De los tres heterociclos arriba indicados, el tiofeno es el que muestra una reactividad más próxima a la del benceno. El *ácido tiaprofénico* es un antiinflamatorio de la familia de los ácidos arilpropiónicos (capitulo 3) que contiene este heterociclo en su estructura. Su síntesis parte del propio tiofeno, que se funcionaliza en las posiciones 2 y 5 por medio de sendas reacciones de sustitución electrófila aromática (figura 5.22).

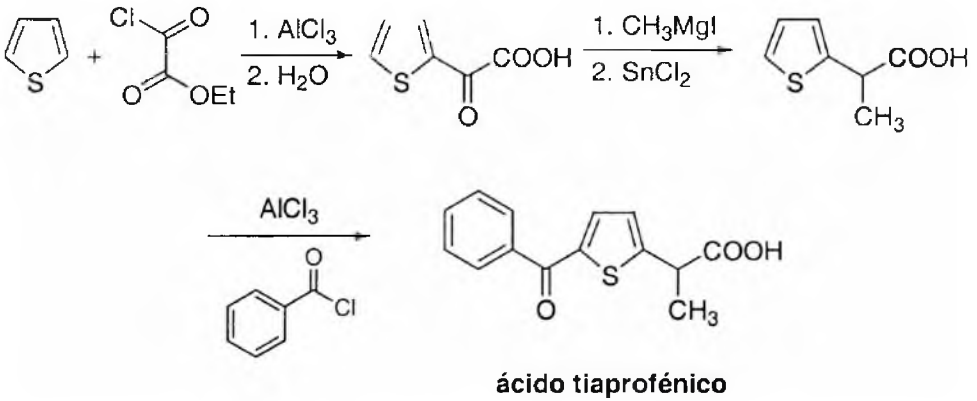


FIGURA 5.22. Síntesis del ácido tiaprofénico.

Otro antiinflamatorio relacionado con el anterior, aunque derivado del pirrol en este caso, es el *tolmetín*. Análogamente, la funcionalización del pirrol en las posiciones 2 y 5 tiene lugar por reacciones de sustitución electrófila aromática (figura 5.23).

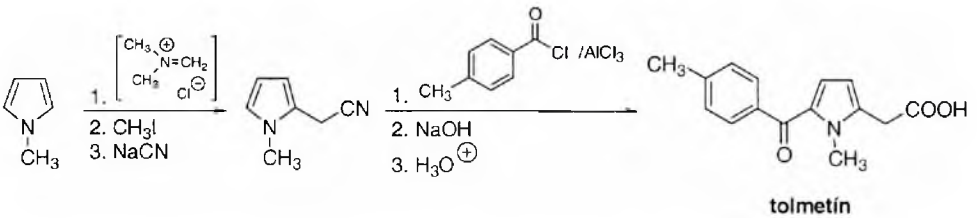


FIGURA 5.23. Síntesis del tolmetín.

Del mismo modo que la reacción de alquilación de Friedel-Crafts sobre el benceno es de una utilidad sintética limitada, la introducción de grupos alquilo sobre este tipo de sistemas por sustitución electrófila aromática suele ser un proceso poco eficiente. En ocasiones, es preferible llevar a cabo la síntesis total del anillo a partir de un precursor dicarbonílico adecuado. La síntesis de pirroles de *Paal-Knorr* es un ejemplo clásico de esta estrategia, que permite la obtención de pirroles sustituidos en diversas posiciones del anillo por condensación entre un sistema 1,4 dicarbonílico adecuado y una amina (figura 5.24).

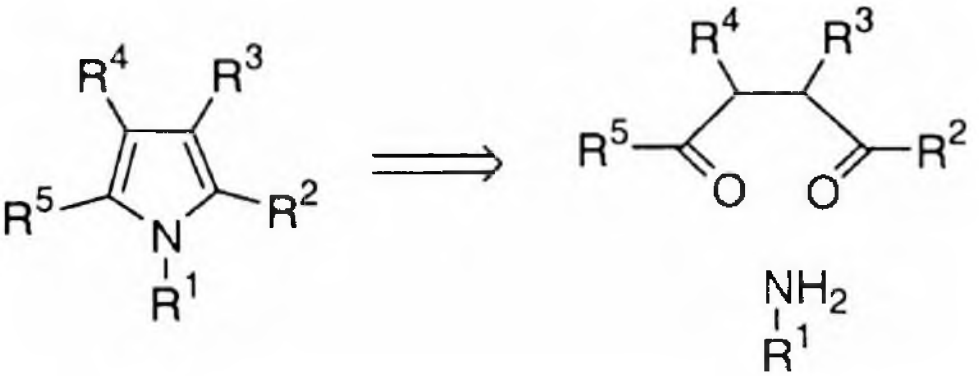


FIGURA 5.24. Síntesis de pirroles de Paal-Knorr.

Esta reacción se ha aplicado con éxito en la obtención de numerosas estructuras de tipo pirrólico. En la figura 5.25 se indica la obtención de un intermedio pirrólico del antihelmíntico *pamoato de pirvinio* en la que el heterociclo se forma por medio de esta reación.

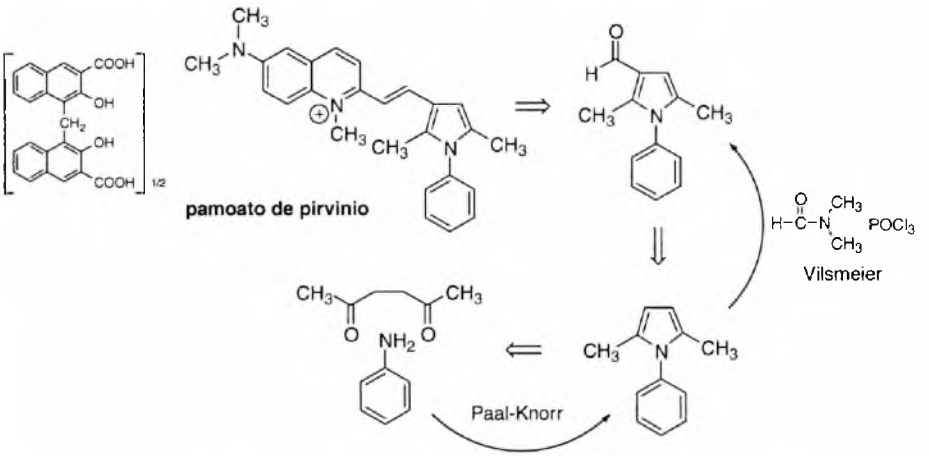


FIGURA 5.25. Síntesis del pamoato de pirvinio.

La síntesis de este fármaco sirve asimismo de ejemplo para ilustrar el empleo del reactivo de Vilsmeier para la introducción de grupos formilo sobre sistemas aromáticos activados. Como se indica en la figura 5.26, la especie electrófila, formada por reacción entre la dimetilformamida y el oxicloruro de fósforo, da lugar a una sal de iminio sobre el sistema aromático que, por hidrólisis, conduce al producto de acilación observado.

5.2.2. Sistemas con más de un heteroátomo

Los sistemas π-excedentes que contienen *más de un heteroátomo* suelen obtenerse por síntesis total a partir de compuestos carbonílicos convenientemente funcionalizados. A modo de ejemplo, mencionaremos algunos derivados del *oxazol* y del *isoxazol* habitualmente empleados en la síntesis de sulfonamidas (capítulo 3), cuya síntesis se lleva a cabo de acuerdocon el planteamiento indicado en la figura 5.27.

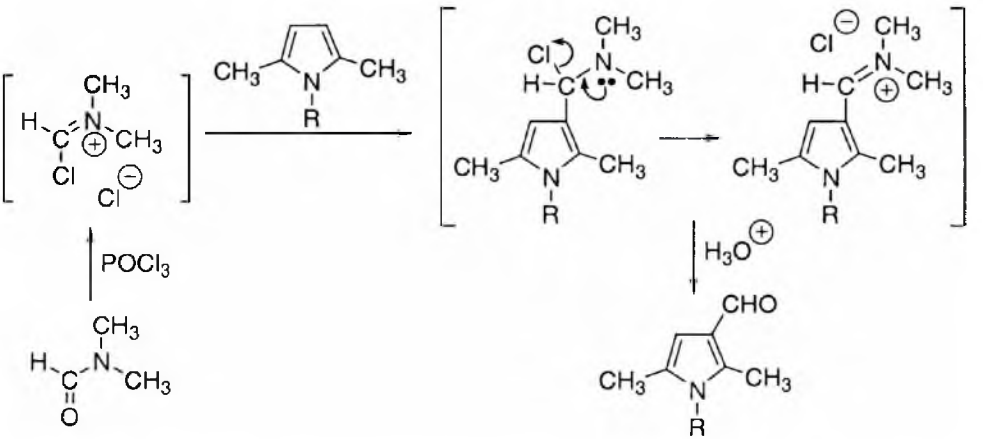


FIGURA 5.26. Mecanismo de la reacción de Vilsmeier.

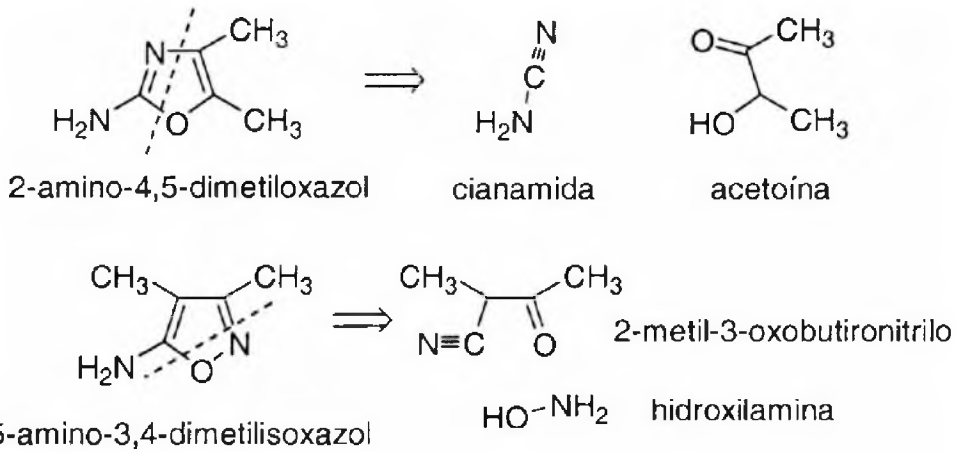


FIGURA 5.27. Síntesis de oxazoles y de isoxazoles.

Algunos derivados del *2-aminotiazol* también forman parte de sulfonamidas. En este caso, la tiourea es uno de los precursores sintéticos (figura 5.28).

Planteamientos sintéticos similares pueden ser válidos para la obtención de derivados del *imidazol*. Así, en la figura 5.29 se indica el planteamiento retrosintético para el 4-hidroximetil-5-metilimidazol (**E**) requerido para la síntesis de la porción aromática del antihistamínico H2 *cimetidina*, tal como se muestra en la figura 5.30.

Los *2-aminopirazoles* forman parte de la estructura de diversas sulfonamidas antibacterianas. En general, se obtienen con buenos rendimientos a partir de un derivado de la hidrazina por condensación de Michael sobre el acrilonitrilo, delación intramolecular y aromatización (figura 5.31).

Los sistemas de *tetrazol* (1*H*-tetrazol) son relativamente frecuentes en muchos fármacos de nueva generación. Por su carácter ácido, se emplean como bioisósteros no clásicos del grupo carboxilato. La síntesis de este sistema heterocíclico se lleva a cabo habitualmente a partir de un nitrilo por reacción con azida sódica, generalmente en presencia de un ácido prótico o de un ácido de Lewis como catalizador. En la figura 5.32 se muestra un ejemplo con la síntesis del antihipertensor *valsartán* que contiene uno de estos sistemas.

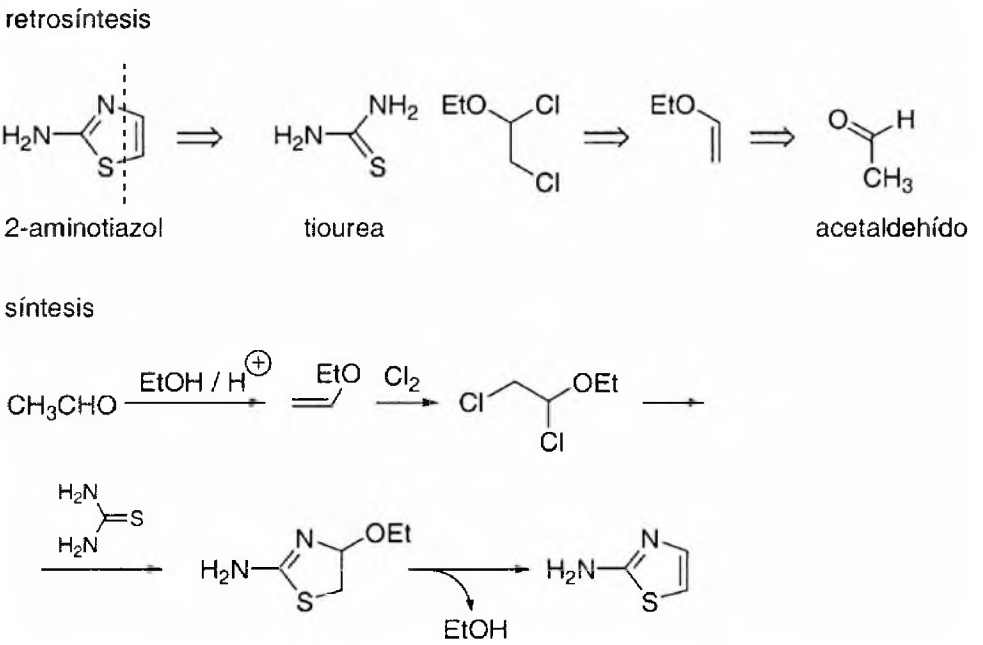


FIGURA 5.28. Síntesis del 2-aminotiazol.

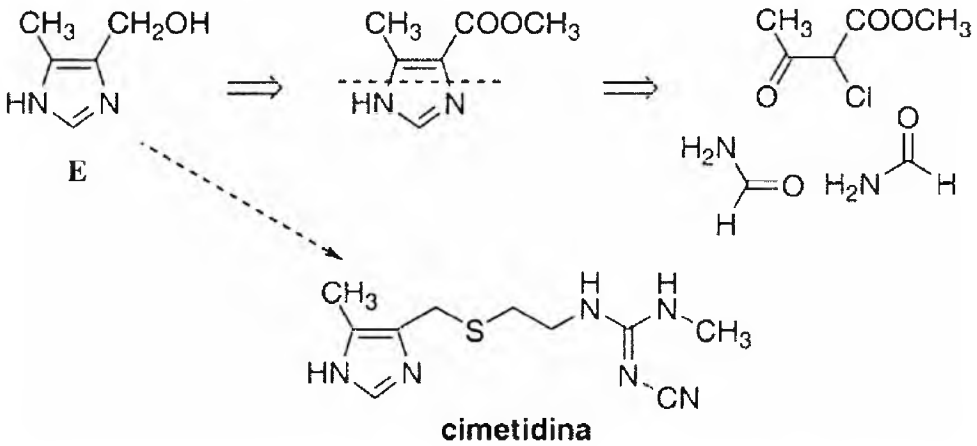


FIGURA 5.29. Planteamiento retrosintético para el 4-hidroximetil-5-metilimidazol.

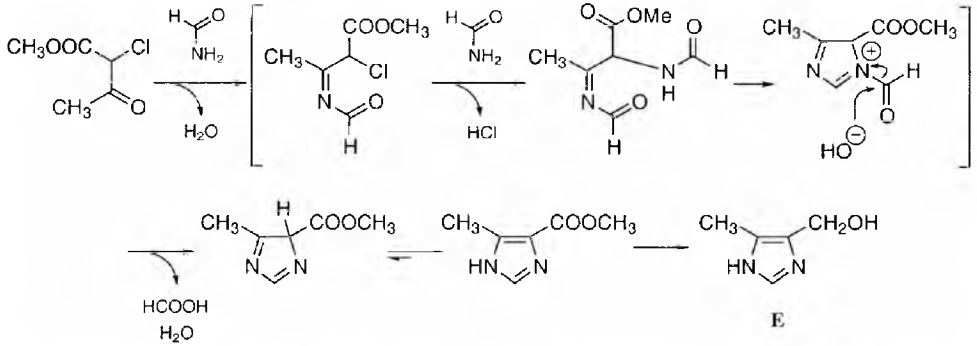


FIGURA 5.30. Síntesis del 4-hidroximetil-5-metilimidazol.

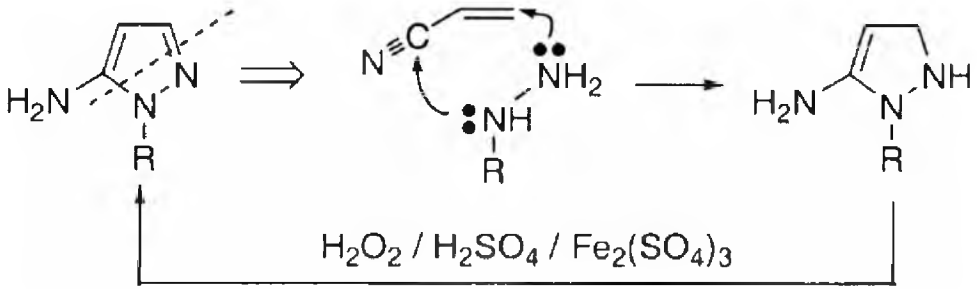


FIGURA 5.31. Síntesis de 2-aminopirazoles.

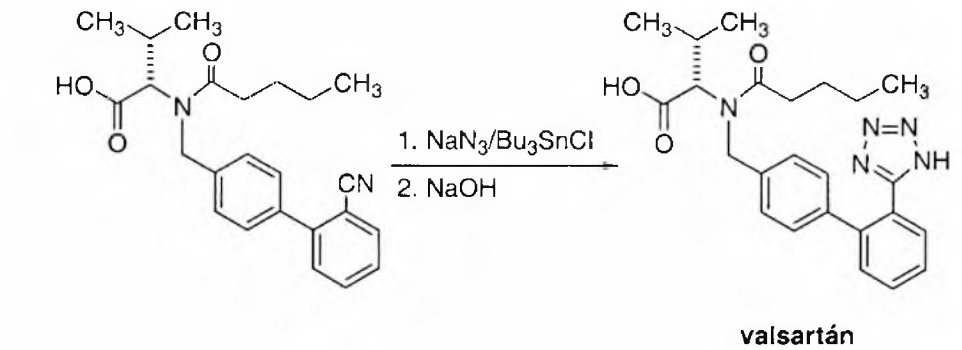


FIGURA 5.32. Ejemplo de síntesis de sistemas de 1 *H*-tetrazol.

Los derivados del tetrazol sustituidos en *N1*, aunque desprovistos de carácter ácido, son también relativamente frecuentes. Su síntesis se lleva a cabo, como se indica en la figura 5.33, a partir de un derivado carbonílico (amida, tioamida, isoiocianato, etc.) convenientemente sustituido en el átomo de nitrógeno.

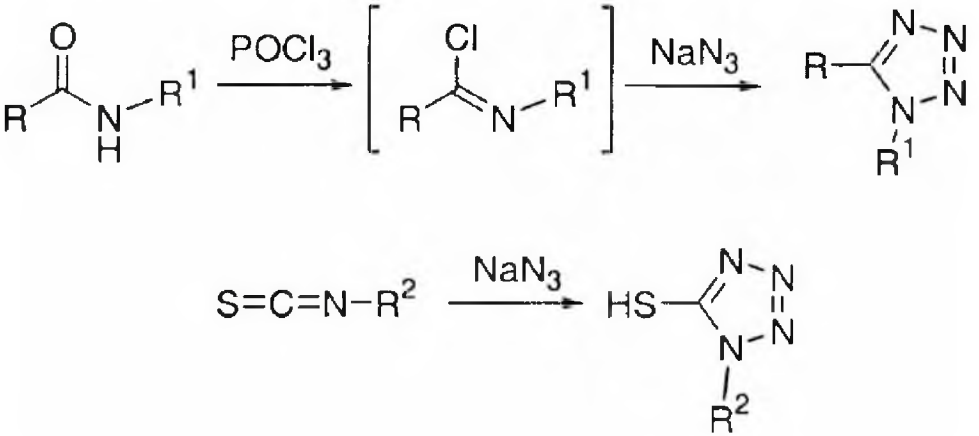


FIGURA 5.33. Síntesis general de derivados de tetrazol sustituidos en el átomo de nitrógeno.

El antinauseoso *vofopitant* es un ejemplo de este tipo de derivados; su síntesis se muestra en la figura 5.34.

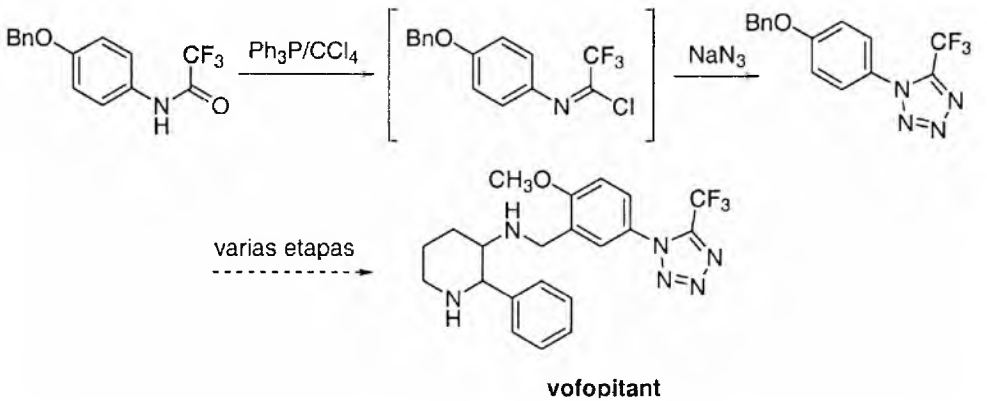


FIGURA 5.34. Síntesis del vofopitant.

6
Sistemas heterocíclicos condensados

El grupo de fármacos sintéticos más numeroso es, probablemente, el de aquellos que contienen sistemas heterocíclicos condensados en su estructura. En este capítulo se indicarán algunos de los métodos generales de síntesis para aquellos sistemas que han dado lugar a las familias de fármacos de más amplia implantación en la química terapéutica actual.

6.1. Derivados de la quinoleína y de la 4-quinolona

Los derivados de la *quinoleína* suelen obtenerse mediante la *síntesis de Skraup*, que consiste en la reacción entre una anilina y un aldehído α,β-insaturado en presencia de ácido. Inicialmente, tiene lugar una adición de Michael de la anilina sobre el sistema conjugado, seguida de ciclación y deshidratación a dihidroquinoleína y posterior oxidación al sistema aromático (figura 6.1). Originalmente la reacción se llevaba a cabo con glicerol que, en presencia de ácido sulfúrico, actuando simultáneamente como ácido y como agente deshidratante, experimentaba una doble deshidratación a acroleína. Por otra parte, el nitrobenceno no sólo actuaba de disolvente en la reacción, sino también de agente oxidante que facilitaba la aromatización de la dihidroquinoleína intermedia a la vez que se transformaba en anilina, el producto de partida de la reacción.

Entre los derivados de la quinoleína con propiedades terapéuticas destacan los antisépticos derivados de la 8-hidroxiquinoleína, como el *clorquinaldol*, cuya síntesis se indica en la figura 6.2. El compuesto resultante de la síntesis de Skraup entre el2-aminofenol y el crotonaldehído se somete a una reacción de halogenación electrófila aromática. Como es previsible, esta reacción tiene lugar sobre el anillo más enriquecido electrónicamente.

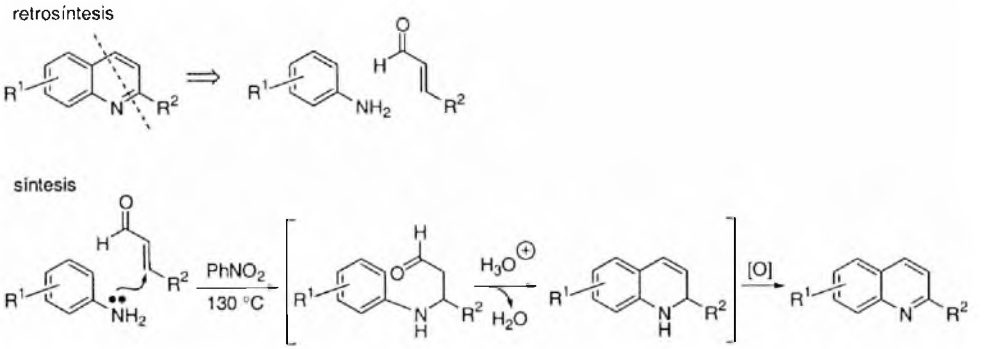


FIGURA 6.1. Síntesis de Skraup de quinoleínas.

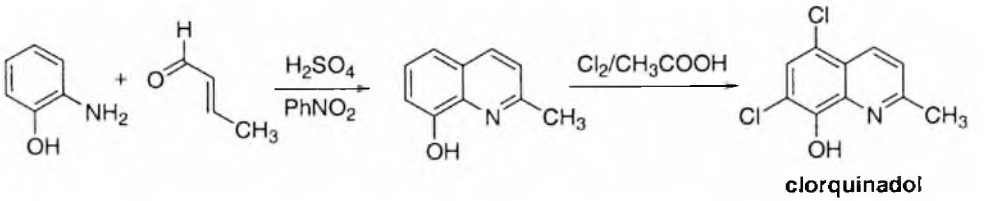


FIGURA 6.2. Síntesis del clorquinaldol.

El sistema de *4-quinolona*, relacionado estructuralmente con la quinoleína, es interesante en química terapéutica por constituir el núcleo de un numeroso grupo de fármacos *antibacterianos*. Por otra parte, las 4-quinolonas se encuentran en equilibrio tautomérico con las correspondientes 4-hidroxiquinoleínas, lo que explica buena parte de la reactividad de estos sistemas (figura 6.3). Por este motivo resultan ser buenos intermedios sintéticos en la obtención de 4-aminoquinoleínas de utilidad como *antimaláricos*.

La síntesis de derivados de la *4-aminoquinoleína* se lleva a cabo por sustitución nucleófila aromática entre una amina y una 4-cloroquinoleína, de acuerdo con la reactividad característica de los sistemas π-deficientes (capítulo 5). Las 4-cloroquinoleínas se obtienen a partir de una 2-alcoxicarbonil-4-quinolona (**A**) procedente de la condensación entre una anilina y un sistema β-dicarbonílico como el oxala-cetato de dietilo (figura 6.4).

La síntesis del antimalárico *cloroquina* es un ejemplo ilustrativo de este proceso (figura 6.5). La condensación entre la 3-cloroanilina y el oxalacetato de dietilo conduce a un iminodiéster intermedio (**B**) que, en caliente, proporciona la correspondiente 4-quinolona (**C**) por acilación intramolecular. La descarbetoxilación de **C** en medio básico conduce a la 4-hidroxiquinoleína **D** que, por reacción con oxi-cloruro de fósforo y posterior desplazamiento nucleófilo del átomo de cloro en posición 4 con una amina

adecuada, proporciona la *cloroquina*.

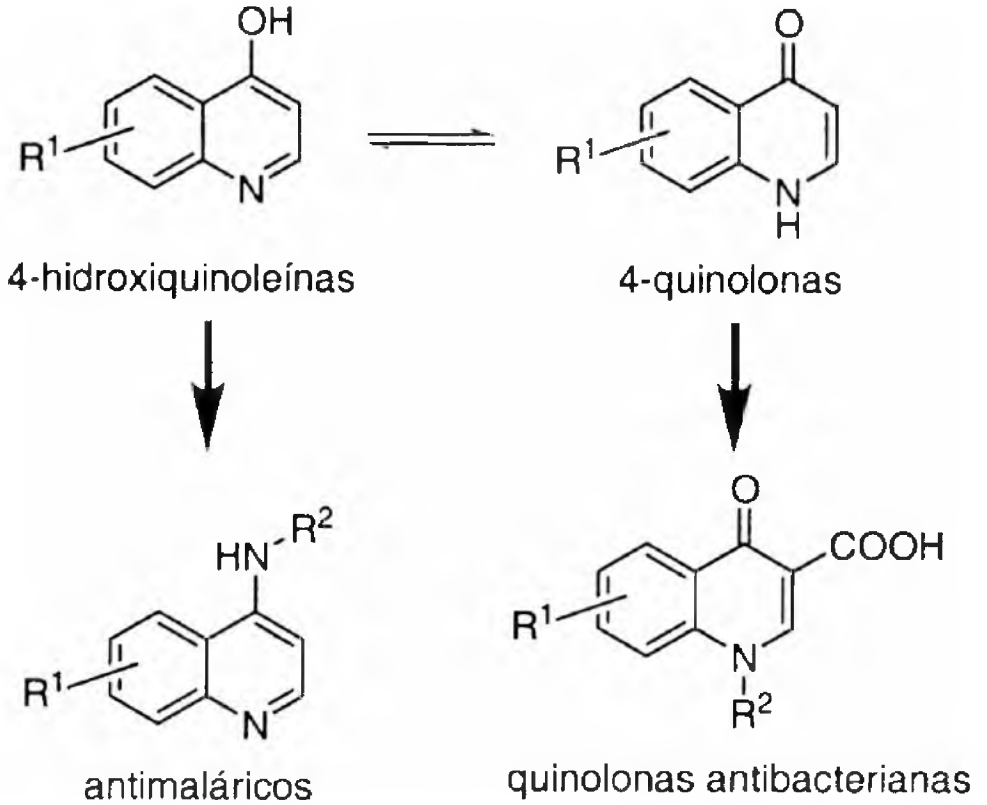


FIGURA 6.3. Sistemas de 4-aminoquinoleína y de 4-quinolona de interés en química terapéutica.

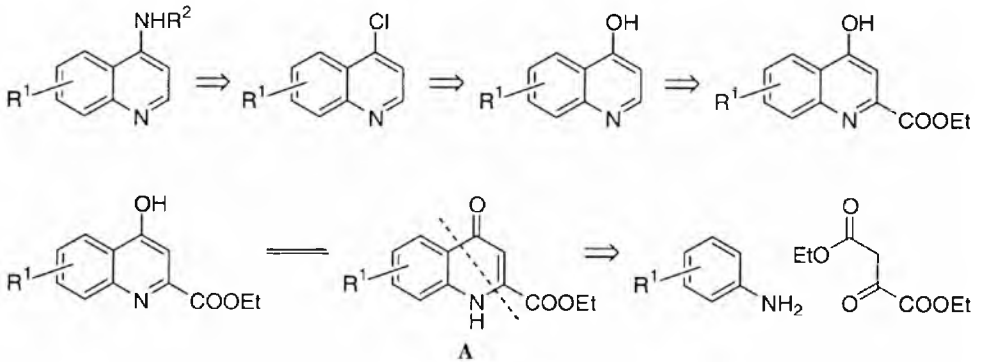


FIGURA 6.4. Síntesis de 4-aminoquinoleínas.

Para la síntesis de 4-quinolonas antibacterianas (3-carboxi-4-quinolonas) se requiere la condensación entre una anilina y el 2-formilmalonato de dietilo o un equivalente sintético del mismo como el etoximetilenmalonato de dietilo (figura 6.6).

De esta manera se prepara el *ácido oxolínico* (figura 6.7). La condensación entre la 3,4-metilendioxianilina y el etoximetilenmalonato de dietilo proporciona el intermedio **E**. El tratamiento en caliente de **E** conduce al sistema de 4-quinolona **F**, cuya alquilación con yoduro de etilo en medio básico proporciona el ácido oxolínico.

Las reacciones de *N*-quilación sobre los sistemas de 4-quinolona **F** requieren un comentario. Así, el tratamiento de estos sistemas con una base no nucleófila, como el NaH, conduce a un anión ambidentado **G** en el que la carga negativa seencuentra deslocalizada por resonancia entre los átomos de nitrógeno y oxígeno (figura 6.8). En presencia de electrófilos blandos, como los haluros de alquilo, tiene lugar una reacción de *N*-alquilación, ya que el anión sobre el átomo de nitrógeno es más blando que el alcóxido. Por el contrario, si se emplea un electrófilo duro, como el tetrafluoroborato de trietiloxonio, la alquilación procede sobre el átomo de oxígeno, por tratarse de un anión más duro. Recordamos que el carácter *duro* o *blando* de una especie viene determinado por su *polarizabilidad* o facilidad de deformación del orbital que actúa cediendo electrones, en el caso de bases, o aceptándolos, en los ácidos. La polarizabilidad depende de factores tales como la carga eléctrica, la electronegatividad del átomo metálico y el tamaño de las capas electrónicas externas. Así, serán bases blandas las muy voluminosas y con el par de electrones libre sobre un átomo poco electronegativo. Por el contrario, una base dura será de pequeño tamaño y con los electrones retenidos por un núcleo muy electronegativo. Análogamente, un ácido blando será el que tenga la carga positiva dispersa en un orbital vacío de elevado tamaño en un átomo de baja electronegatividad, mientras que un ácido duro será aquel que presente la carga positiva concentrada en un orbital pequeño de un átomo de elevada electronegatividad. En general, si los factores termodinámicos son semejantes, las reacciones ácido-base más favorables tienen lugar entre especies de dureza o blandura comparable.

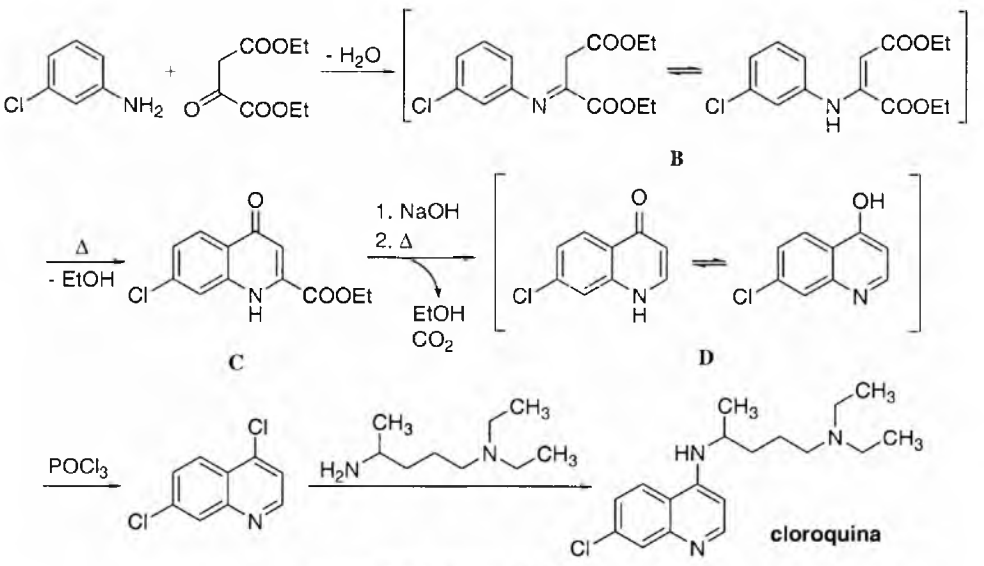


FIGURA 6.5. Síntesis de la cloroquina.

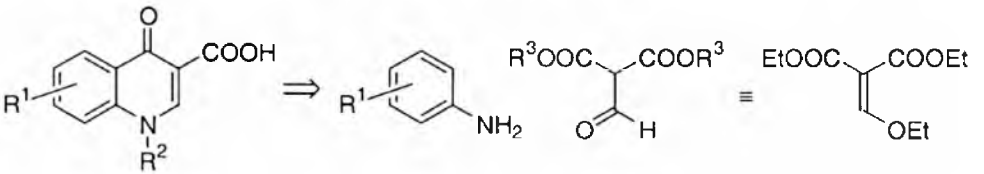


FIGURA 6.6. Síntesis general de 4-quinolonas antibacterianas.

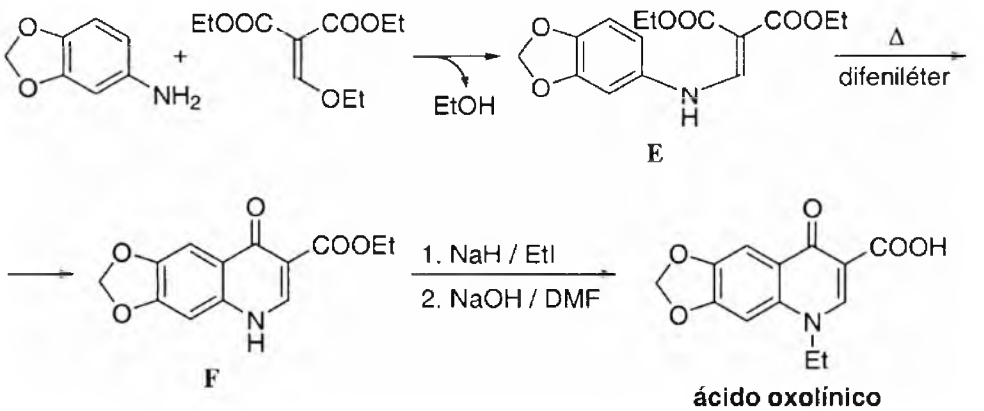


FIGURA 6.7. Síntesis del ácido oxolínico.

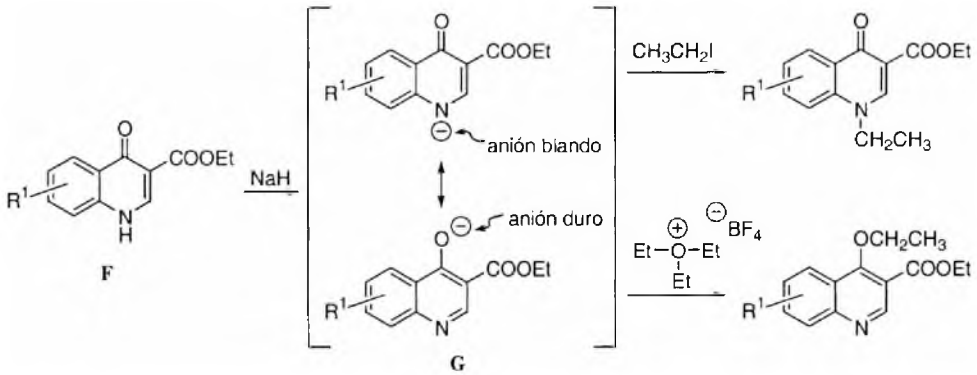


FIGURA 6.8. *N*-alquilación de las 4-quinolonas.

Un grupo muy importante de quinolonas antibacterianas son las denominadas *fluoroquinolonas*, que se caracterizan por la presencia de un átomo de flúor en posición 6 y una amina terciaria en posición 7. La introducción de este grupo amino se basa en una reacción de sustitución nucleófila aromática a partir de una 7-cloro-4-quinolona. Es interesante destacar la participación del grupo carbonilo de la posición 4 en la estabilización de la carga negativa generada por ataque del nucleófilo sobre la posición 7 del sistema de quinolona. En la figura 6.9 se indica, a modo de ejemplo, la última etapa de la síntesis de la *norfloxazina*.

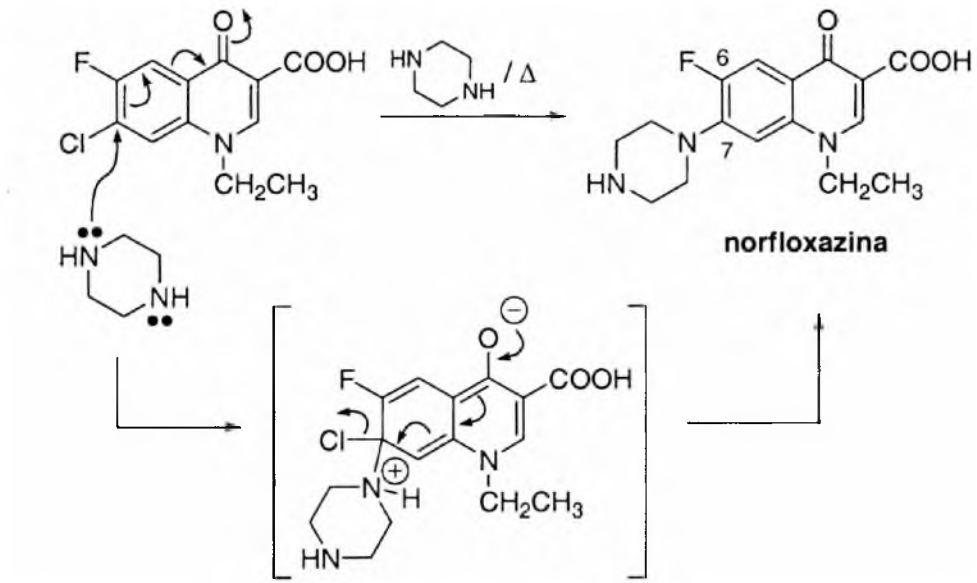


FIGURA 6.9. Introducción del grupo omino en los 6-fluoro-7-ominoquinolonas.

6.2. Derivados de la isoquinoleína

Uno de los métodos más comunes para la síntesis de derivados de la isoquinoleína es la *reacción de Bischler-Napieralski*, que consiste en la ciclación de *N*-acilariletilamidas **(I)** a dihidroisoquinoleínas **(II)** por acción del oxicloruro de fósforo. La posterior oxidación de éstas (para R^4 = H) permite obtener isoquinoleínas (figura 6.10). Las dihidroisoquinoleínas intermedias **(II)** pueden conducir igualmente, por reducción, a sistemas de tetrahidroisoquinoleína **(III).** Una modificación de este proceso es la *reacción de Pictet-Gams*, que permite obtener directamente sistemas de isoquinoleína por ciclación y deshidratación simultánea de *N*-acilariletanolaminas (I, R^4 = OH). Un método alternativo relacionado con los anteriores es la *reacción de Pictet-Spengler.* El producto de partida es una arileti-lamina **(IV)** (capítulo 3) que, por condensación con un aldehido, conduce a la correspondiente imina **(V)**. La imina resultante se somete a ciclación en medio ácido para dar una tetrahidroisoquinoleína **(III)** susceptible de oxidación posterior a un sistema de isoquinoleína, si R^4 = H. Por último, la ciclodeshidratación de *N*-bencilariletanolaminas **(VI,** R^2=Ar) es un método adecuado para la obtención de derivados de tetrahidroisoquinoleína sustituidos con sistemas aromáticos en posición 4 **(III,** R^2=Ar, R^4 = H). La reacción transcurre a través de un carbocatión bencílico intermedio de elevada estabilidad (figura 6.10).

Un ejemplo en el que se aplica la reacción de Bischler-Napieralski se encuentra en la síntesis del antimuscarínico M_3 *YM-905* (figura 6.11), fármaco orientado al tratamiento de la incontinencia urinaria que se encuentra en fase III de desarrollo.

Esta reacción también se puede aplicar sobre sistemas parcialmente saturados. Por ejemplo, en la síntesis de analgésicos con estructura básica de *morfinanos*, la reacción de Bischler-Napieralski sobre un derivado *N*-acilado de una ciclohexeniletilamina conduce a un sistema de octahidroisoquinoleína como intermedio avanzado de la síntesis. En la figura 6.12 se indican las etapas finales de la síntesis del *levorfanol*

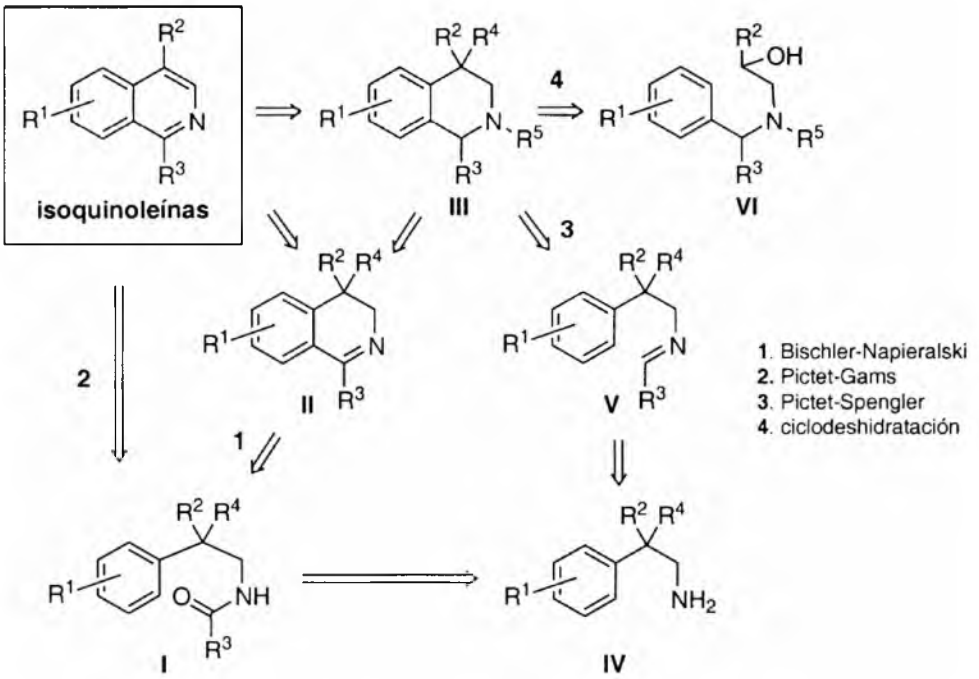


FIGURA 6.10. Síntesis de isoquinoleínas.

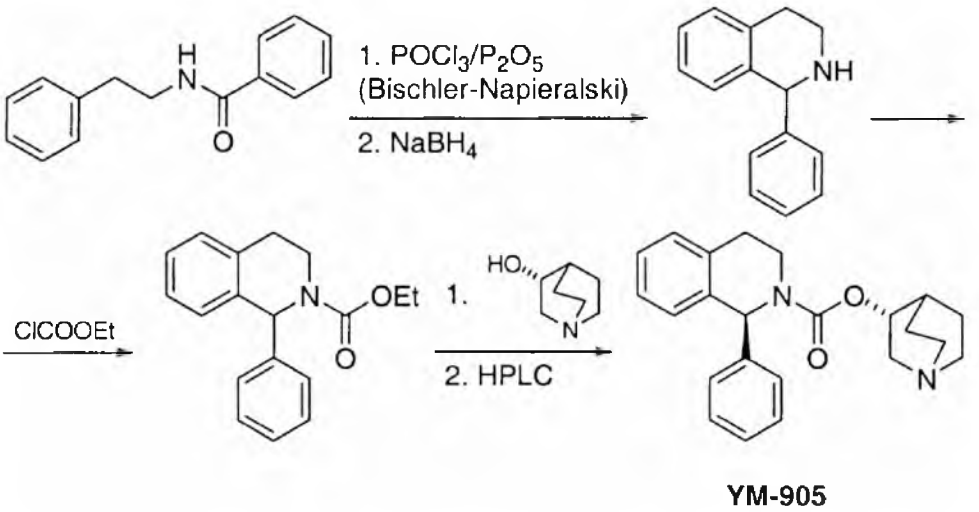


FIGURA 6.11. Síntesis del YM-905.

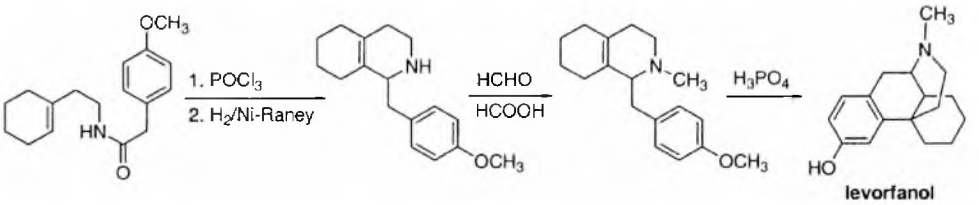


FIGURA 6.1 2. Aplicación de la reacción de Bischler-Napieralski en la síntesis de morfinanos.

Por otra parte, la síntesis del fragmento isoquinoleínico del *saquinavir*, un inhibidor de la proteasa del HIV, se basa en la reacción de Pictet-Spengler entre la (*S*)-fenilalanina y el formaldehído en medio ácido (figura 6.13).

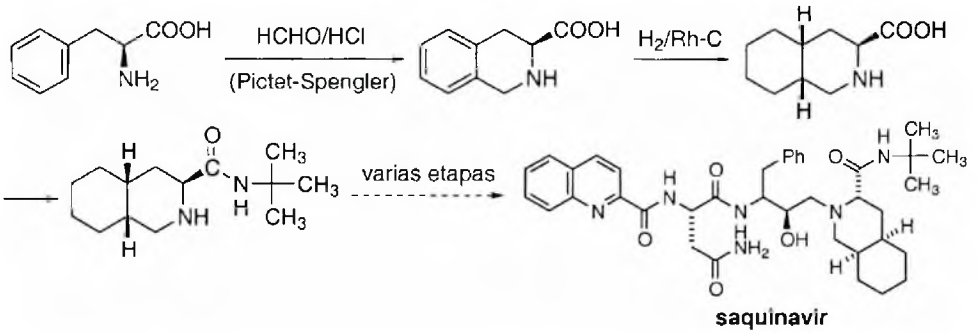


FIGURA 6.13. Reacción de Pictet-Spengler en la síntesis del saquinavir.

Por último, la síntesis de tetrahidroisoquinoleínas sustituidas en posición 4 con un anillo aromático suele plantearse a partir de una reacción de ciclodeshidrata-ción en medio ácido de una *N*-bencilarileta nolamina adecuada. La síntesis del antiulceroso *gastrofenzina* es un ejemplo representativo (figura 6.14).

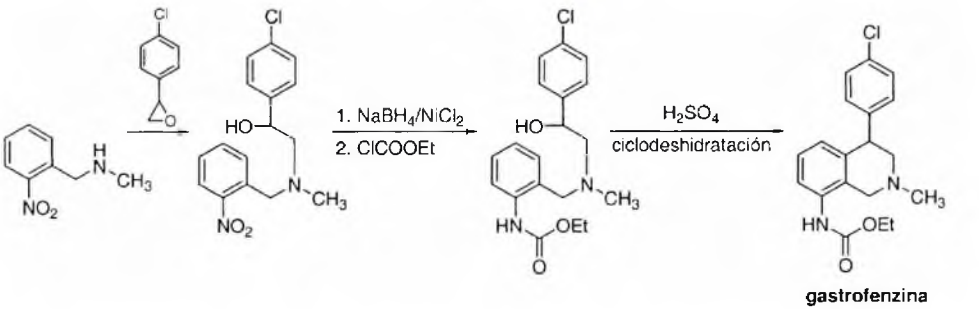


FIGURA 6.14. Síntesis de la gastrofenzina.

6.3. Acridinas

La síntesis y la reactividad de las acridinas es comparable a la ya indicada para sistemas de quinoleína, de los que pueden considerarse análogos estructurales. Uno de los métodos de síntesis de acridinas más usuales consiste en la reacción de Ullmann (capítulo 3) entre un derivado del ácido *o*-clorobenzoico y una anilina adecuada (figura 6.15). La acilación intramolecular de Friedel-Crafts conduce a un sistema de acridín-9-ona, susceptible de transformación en una 9-cloroacridina o en una 9,10-dihidroacridina.

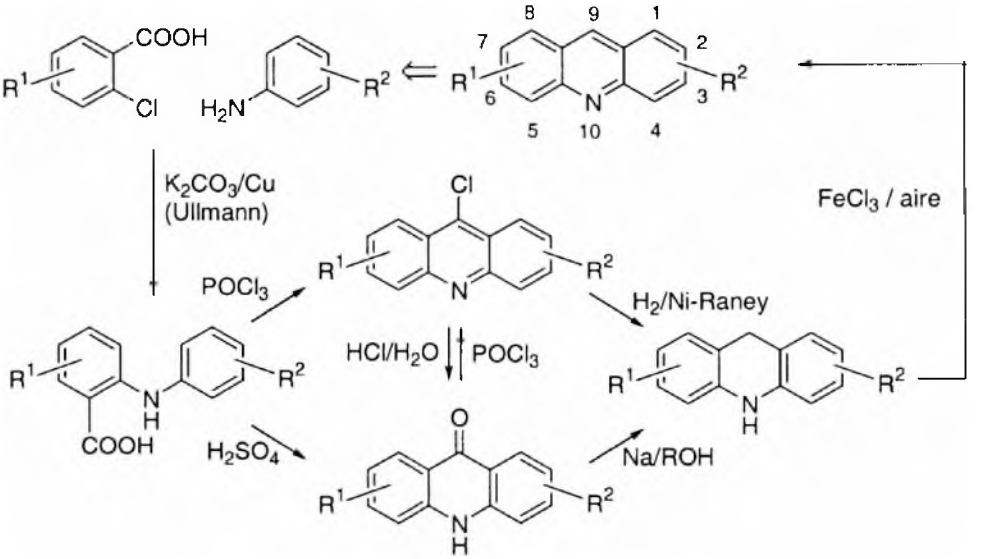
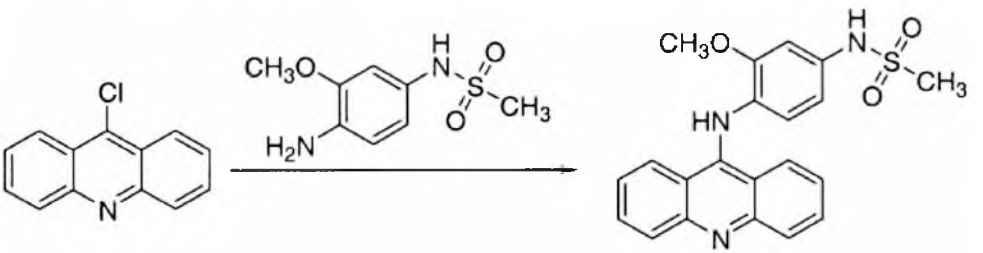


FIGURA 6.15. Síntesis de acridinas.

Un grupo clásico de fármacos derivados del núcleo de la acridina es el de los agentes intercalantes de DNA, empleados como antineoplásicos. A este grupo pertenece la *amsacrina*, cuya síntesis se indica en la figura 6.16.



amsacrina

FIGURA 6.16. Síntesis de la amsacrina.

Obsérvese que las acridinas muestran la reactividad característica de los sistemas π-deficientes en el anillo central, como se pone de manifiesto en el desplazamiento nucleófilo del átomo de cloro en C9 por una anilina en la síntesis de la amsacrina.

En la actualidad se han desarrollado algunos derivados de la 1,2,3,4-tetrahidroacridina como antimuscarínicos de acción central con utilidad terapéutica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La síntesis de la *tacrina* es un ejemplo representativo (figura 6.17).

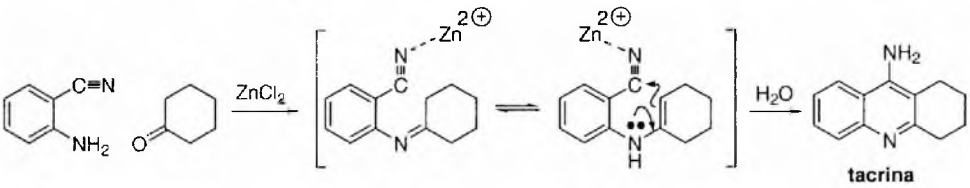


FIGURA 6.17. Síntesis de la tacrina.

6.4. Dibenzoazepinas, dibenzoxepinas y sistemas relacionados

Las *dibenzoazepinas* (10,ll-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepinas) constituyen uno de los grupos más característicos de los denominados fármacos antidepresivos tricíclicos. En la figura 6.18 se indica una de las aproximaciones retrosintéticas más usuales para este tipo de estructuras.

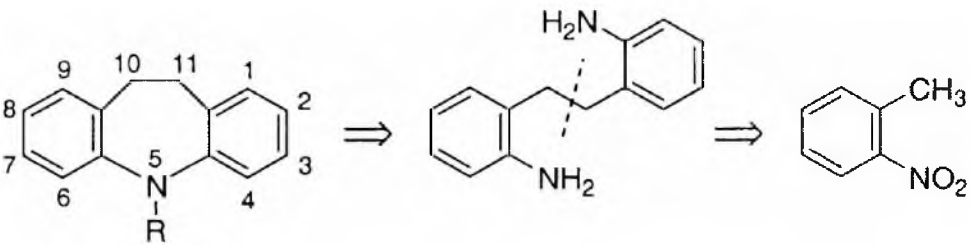


FIGURA 6.18. Síntesis general de dibenzoazepinas.

La síntesis del sistema heterocíclico se inicia con una dimerización del 2-nitrotolueno, seguida de reducción a la correspondiente diamina. El tratamiento en caliente de dicho intermedio conduce al sistema heterocíclico con pérdida de amoniaco (figura 6.19).

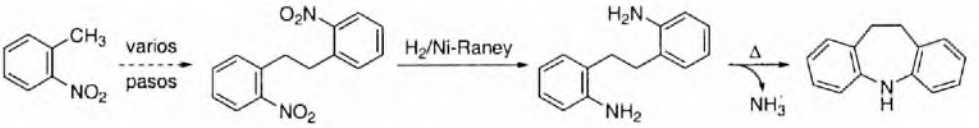


FIGURA 6.19. Síntesis del núcleo de la 10,11-dihidro-*5H*-dibenzo[*b*,*f*]azepina.

La introducción de la cadena de aminoalquilo suele llevarse a cabo por condensación con una γ-halopropilamina en presencia de amiduro de sodio, como se ilustra en la síntesis del antidepresivo *imipramina* (figura 6.20).

Las dibenzoazepinas han constituido cabezas de serie para el diseño de fármacos de actividad similar con sistemas tricíclicos relacionados. Entre los más característicos, cabe destacar las 5*H*-dibenzo[*b*,*f*]azepinas, las *dibenzoxepinas* (dibenzo[*b*,*e*] oxepinas) y los *dibenzocicloheptenos* (10,ll-dihidrodibenzo[*a*,*d*]cicloheptenos) (figura 6.21).

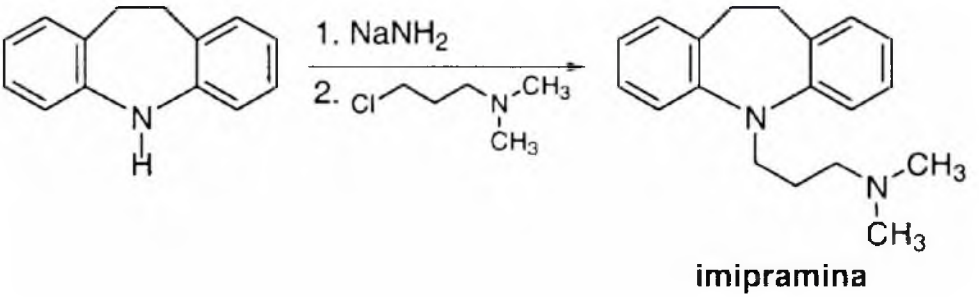


FIGURA 6.20. Síntesis de la imipramina.

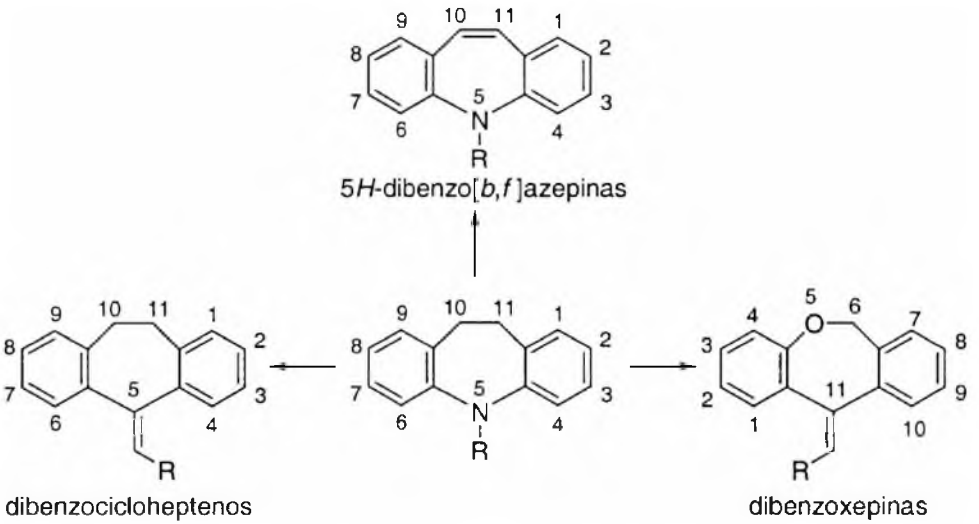


FIGURA 6.21. Modificaciones moleculares de las dibenzoazepinas.

El núcleo de las 5*H*-dibenzo[*b*,*f*]azepinas se obtiene a partir del sistema 10,11-dihidrogenado y *N*-acetilado por bromación bencílica y tratamiento en medio básico, proceso que transcurre con deshidrohalogenación e hidrólisis de la amida en una sola operación sintética (figura 6.22).

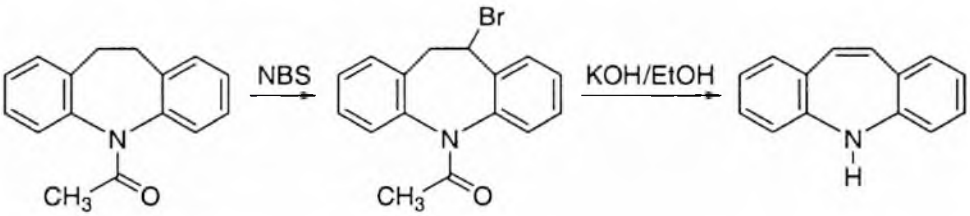


Figura 6.22. Síntesis de la 5H-dibenzo[b,f]azepina

La síntesis de derivados de la dibenzoxepina se lleva a cabo a partir de la correspondiente cetona, que puede obtenerse de acuerdo con las aproximaciones que se indican en la figura 6.23.

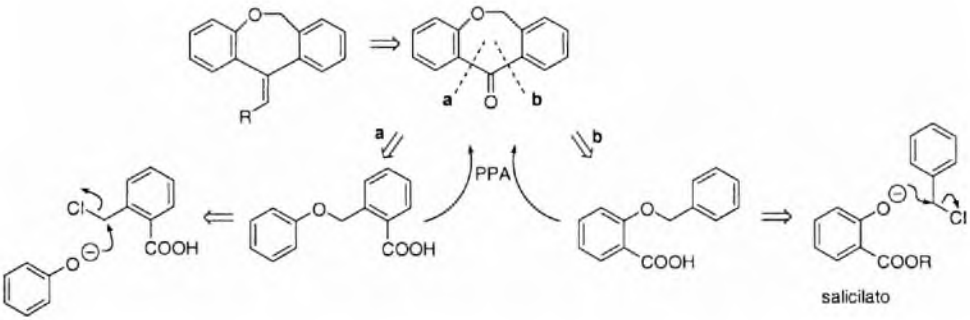


Figura 6.23. Síntesis general de derivados de La dibenzoxepia

En ambos casos, la etapa inicial consiste en la reacción entre un fenóxido y un haluro bencílico. La acilación intramolecular de cualquiera de los dos intermedios promovida por ácido polifosfórico (PPA) conduce a la misma dibenzoxepinonarequerida para la posterior introducción de la cadena lateral. Esta última transformación puede llevarse a cabo tanto por reacción de Wittig con un iluro de fósforo adecuado como por adición de un reactivo de Grignard seguida de deshidratación del alcohol terciario intermedio (figura 6.24). En ambos casos pueden obtenerse mezclas de isómeros *Z* y *E* cuyo control dependerá de las condiciones de reacción empleadas en cada caso.

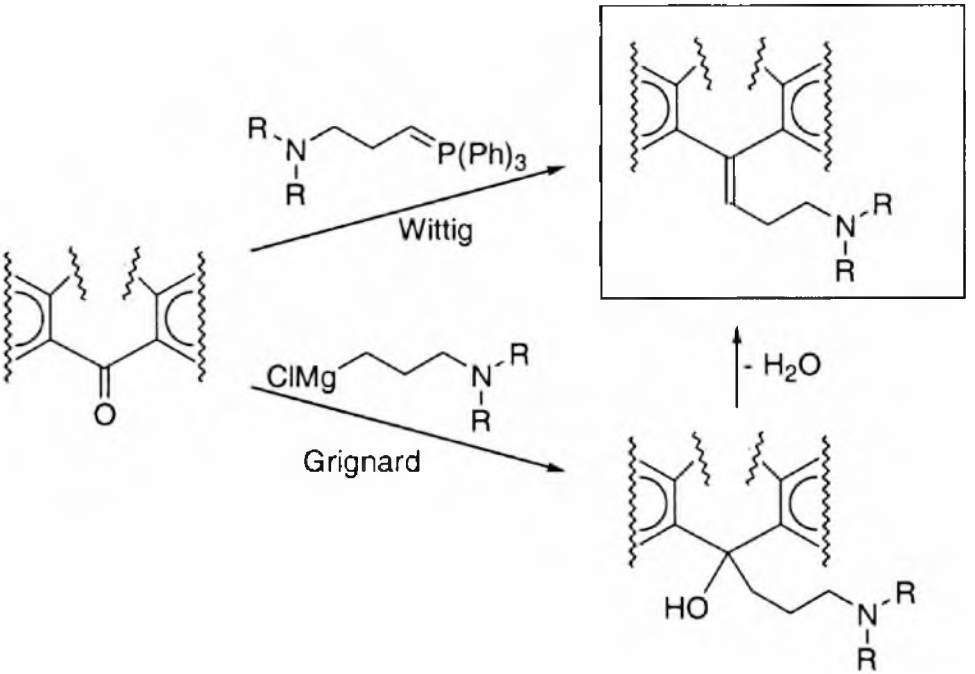


FIGURA 6.24. Introducción de la cadena lateral en los derivados de la dibenzoxepina.

Para los derivados de dibenzocicloheptено puede seguirse la misma metodología a partir de la 10,ll-dihidrodibenzo[*a*,*d*]cicloheptén-5-ona.

6.5. Benzodiazepinas

Las *benzodiazepinas* constituyen uno de los grupos más importantes de ansiolíticos. Estructuralmente, son derivados de un sistema de 5-aril-l*H*-l,4-benzodiazepi-na, a partir del cual se han desarrollado las familias que se indican en la figura 6.25.

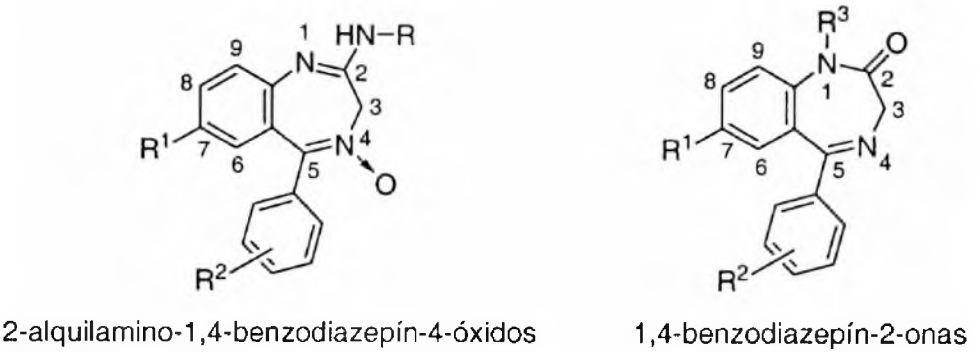


FIGURA 6.25. Sistemas de benzodiazepinas con interés terapéutico.

Los 2-alquilamino-l,4-benzodiazepín-4-óxidos se obtuvieron de forma fortuita como resultado de los estudios de Sternbach sobre sistemas heterocíclicos llevados a cabo en los laboratorios Hoffman-La Roche a principios de la década de los sesenta. Así, la alquilación intramolecular de la oxima **H** (figura 6.26) condujo al 3-óxido de quinazolina **I**, cuya reacción con aminas primarias proporcionó la primera familia de benzodiazepinas con interés terapéutico. El *clorodiazepóxido* fue el primer ejemplo de benzodiazepina obtenido de acuerdo con esta secuencia sintética.

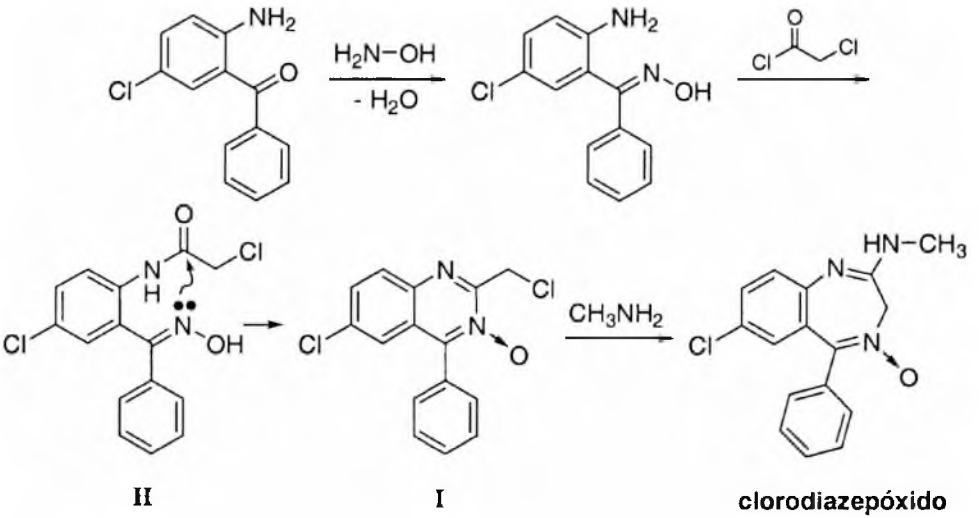


FIGURA 6.26. Síntesis del clorodiazepóxido.

El curso de la reacción de la quinazolina **I** con aminas primarias resultó ser distinto del seguido por reacción con aminas secundarias. Así, en lugar de producirse la esperada

reacción de sustitución nucleófila del cloruro bencílico, se produjo una reacción inesperada de expansión de anillo, cuyo mecanismo se indica en la figura 6.27.

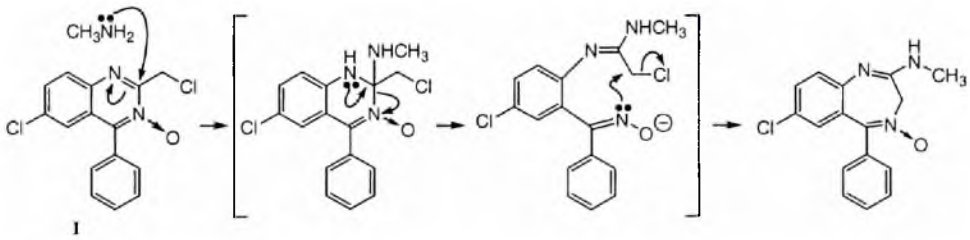


FIGURA 6.27. Mecanismo de la expansión de anillo en las benzodiazepinas.

Los sistemas de 1,4-benzodiazepín-2-ona se desarrollaron posteriormente, una vez demostrada su equivalencia terapéutica con los 2-alquilamino-1,4-benzodiazepín-4-óxidos. Aunque la síntesis de 1,4-benzodiazepín-2-onas puede llevarse a cabo de forma análoga a la indicada anteriormente para el clorodiazepóxido (figura 6.28a), se han desarrollado métodos alternativos más eficaces (figura 6.28b).

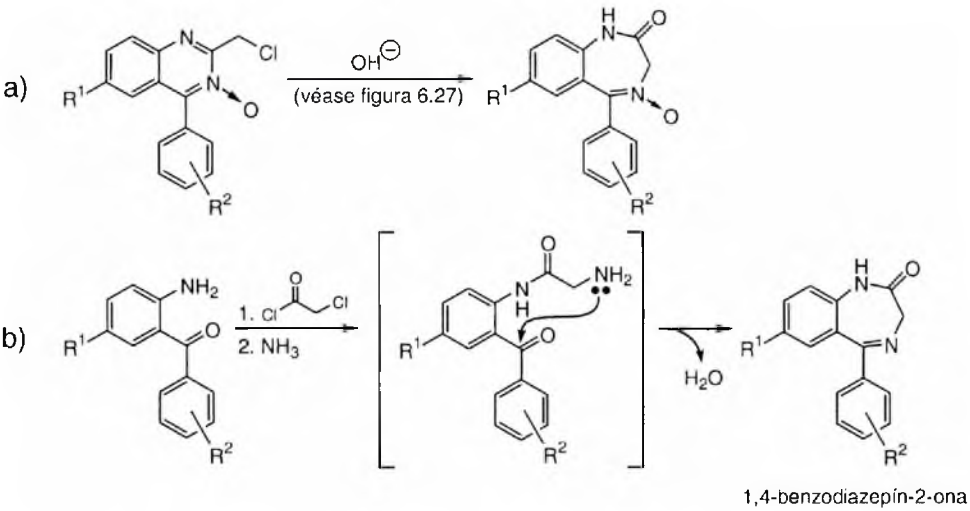


Figura 6.28. Síntesis de 1,4-benzodiazepín-2-onas

Los sistemas de 1,4-benzodiazepín-2-ona suelen requerir la alquilación sobre el átomo de nitrógeno de la posición 1 con objeto de mejorar su absorción. Esta transformación se lleva a cabo por tratamiento con un electrófilo en presencia de una base no nucleófila, como en la síntesis del *prazepam* (figura 6.29).

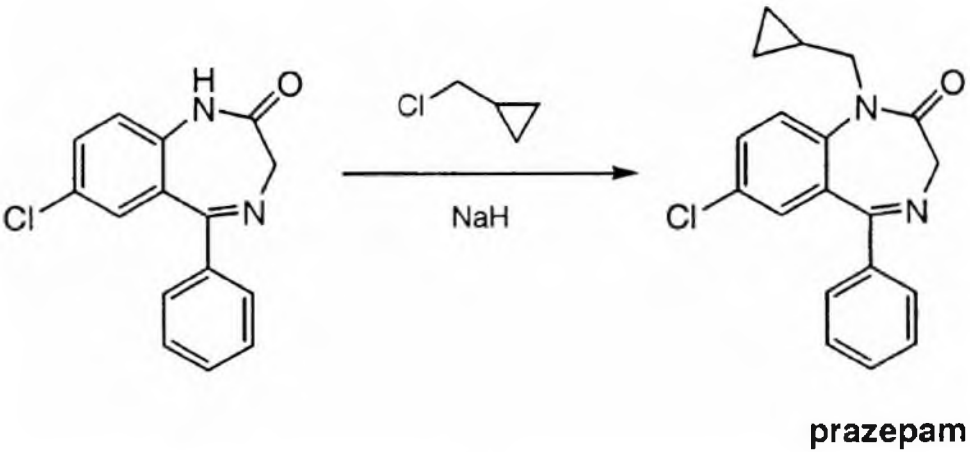


FIGURA 6.29. Síntesis de *N*-alquil-1,4-benzodiazepín-2-onas.

Otras modificaciones moleculares frecuentes en las 1,4-benzodiazepín-2-onas consisten en la introducción de grupos hidroxilo o carboxilato en la posición 3 (figura 6.30).

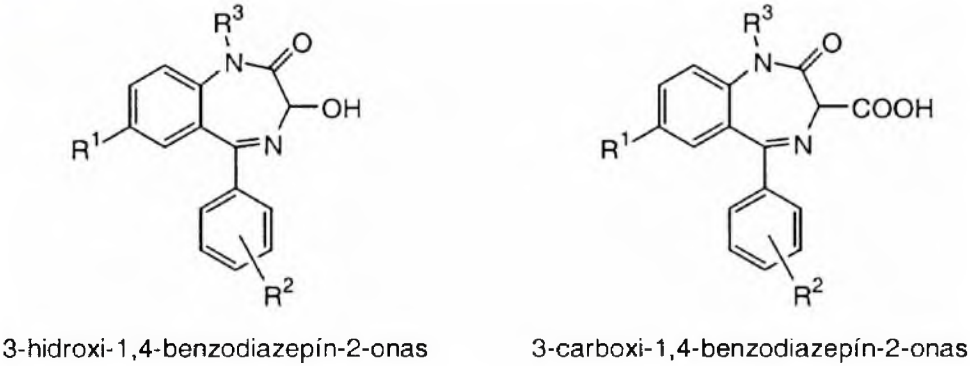


FIGURA 6.30. Modificaciones moleculares en las 1,4-benzodiazepín-2-onas.

El grupo hidroxilo en posición 3 suele introducirse a partir de los 3-óxidos de 1,4-benzodiazepín-2-ona mediante la transposición de Polonovski con anhídrido acético, como se ilustra en la figura 6.31 para la síntesis del *oxazepam*.

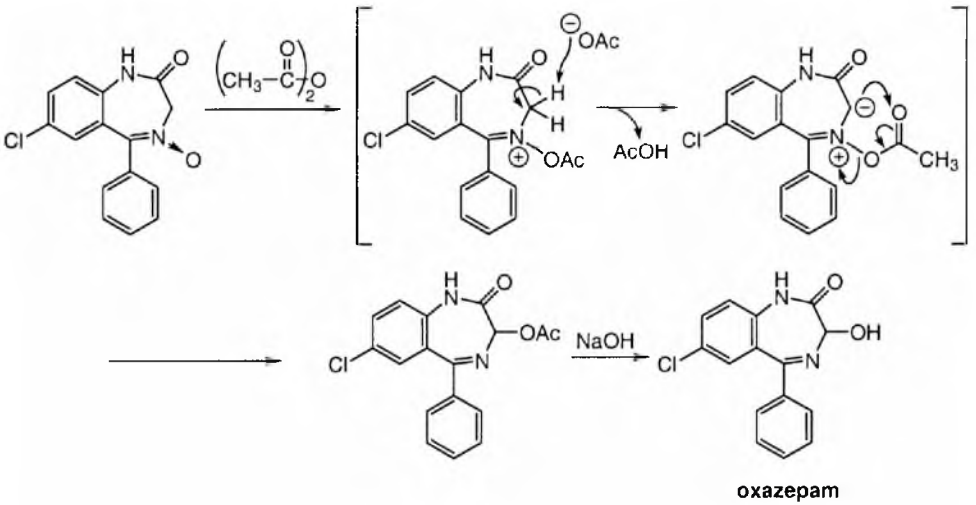


FIGURA 6.31. Transposición de Polonovski a partir de 3-óxidos de 1,4-benzodiazepín-2-onas.

Por último, la introducción de un grupo carboxilato en posición 3 puede llevarse a cabo con hidrocloruro del aminomalonato de dietilo (figura 6.32). Obsérvese que el grupo carbonilo del producto final se encuentra hidratado y parcialmente ionizado tras el tratamiento en medio básico.

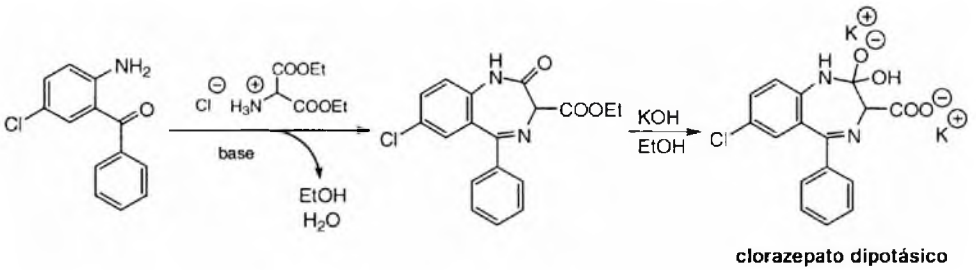


FIGURA 6.32. Síntesis de 3-carboxi-1,4-benzodiazepín-2-onas.

6.6. Quinazolinas

Los derivados de la quinazolina de interés terapéutico comprenden dos tipos de familias muy relacionadas estructuralmente, aunque con marcadas diferencias farmacológicas. En lo que respecta a la naturaleza del sistema heterocíclico, destacaremos los derivados de 2,4-diaminoquinazolina empleados como antihipertensores (antagonistas α_1-adrenérgicos) y los derivados de 4-aminoquinazolina, de más reciente

introducción y con aplicación como agentes anticancerosos por su capacidad para inhibir los procesos de señalización intracelular. Otros sistemas relacionados que han dado lugar a algunos compuestos de interés terapéutico son las 2-qui-nazolonas, empleadas como analgésicos, y las 4-quinazolonas diuréticas (figura 6.33).

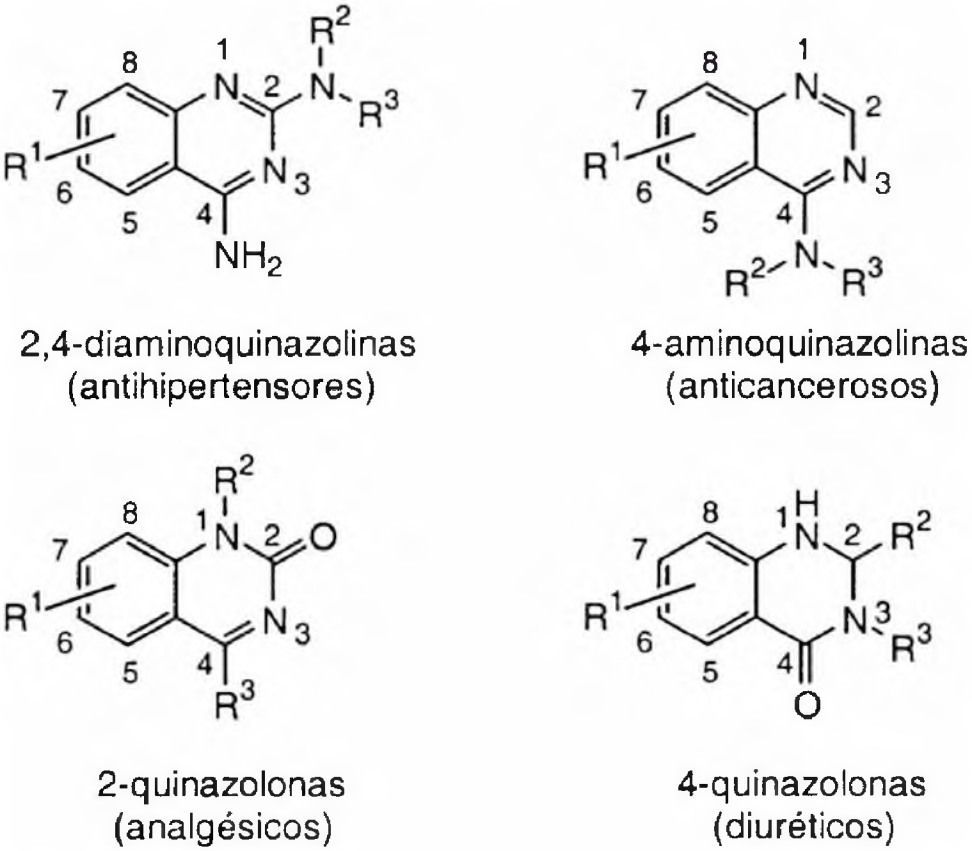


FIGURA 6.33. Principales familias de quinazolinas de interés terapéutico.

Los sistemas de 2,4-diaminoquinazolina son, probablemente, los más abundantes. La aproximación a la síntesis de este grupo de fármacos (figura 6.34) puede plantearse a partir de una antranilamida adecuada, mientras que los grupos amino sobre el heterociclo pueden proceder de reacciones de sustitución nucleófila aromática, facilitada por tratarse de un sistema π-deficiente.

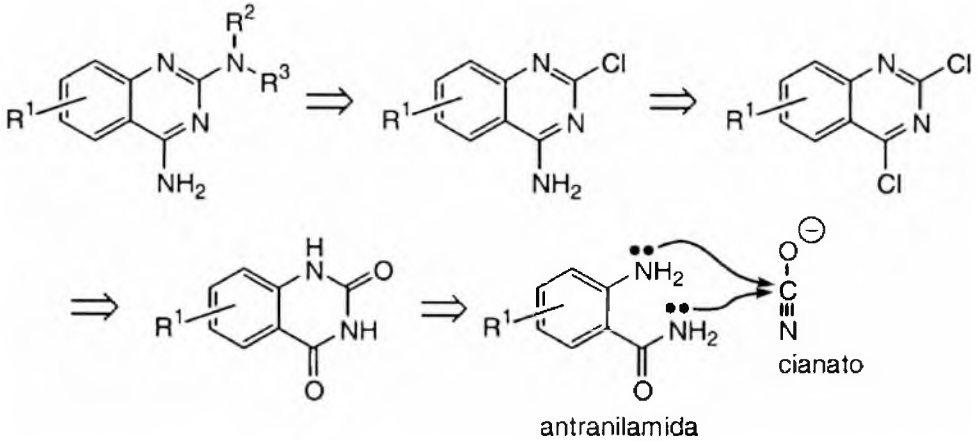


FIGURA 6.34. Aproximación retrosintético a sistemas de 2,4-diaminoquinazolina.

Uno de los representantes más característicos de este grupo es la *prazosina* (figura 6.35). La formación del sistema heterocíclico tiene lugar por condensación entre la 3,4-dimetoxiantranilamida y cianato sódico. El tratamiento de la quinazolín-2,4-diona resultante con una mezcla de pentacloruro y oxicloruro de fósforo conduce a la correspondiente 2,4-dicloroquinazolina, sobre la que se introducen secuen-cialmente los sustituyentes aminados por medio de sendas reacciones de sustitución nucleófila aromática.

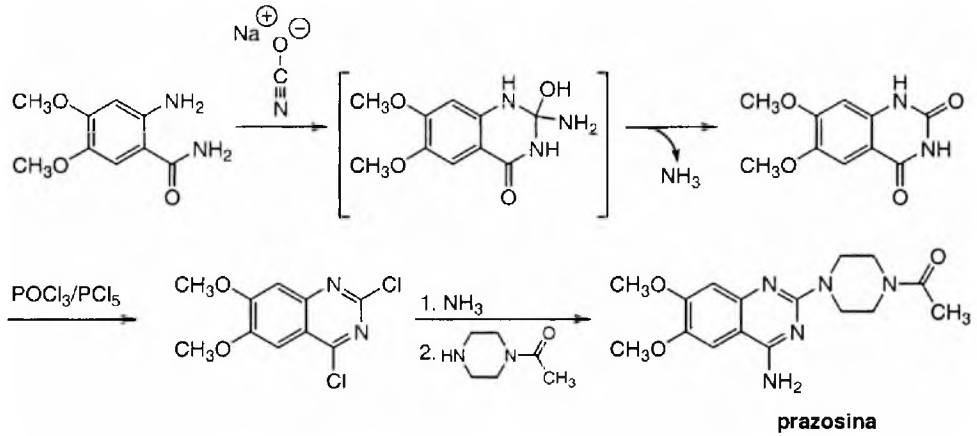


FIGURA 6.35. Síntesis de la prazosina.

Para la síntesis de 4-aminoquinazolinas se requiere asimismo una antranilamida como producto de partida. En este caso, la condensación con el reactivo de Gold, un

equivalente sintético de la dimetilformamida, conduce a un sistema de 4-qui-nazolona que, por conversión en la 4-cloroquinazolina y sustitución nucleófila aromática del átomo de cloro con una amina, proporciona los productos finales.

El *ZD-4190* es un representante de este grupo de fármacos que se encuentra en fase preclínica como anticanceroso (figura 6.36).

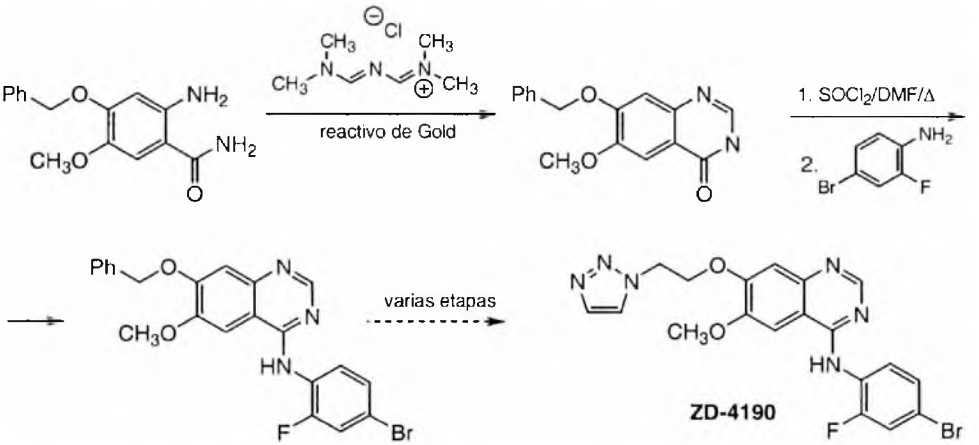


FIGURA 6.36. Síntesis general de 4-aminoquinazolinas

Por último, la síntesis de 2- y 4-quinazolonas se lleva a cabo de acuerdo con las aproximaciones indicadas en la figura 6.37 para la síntesis del analgésico *procua-zona* y del diurético *metolazona*.

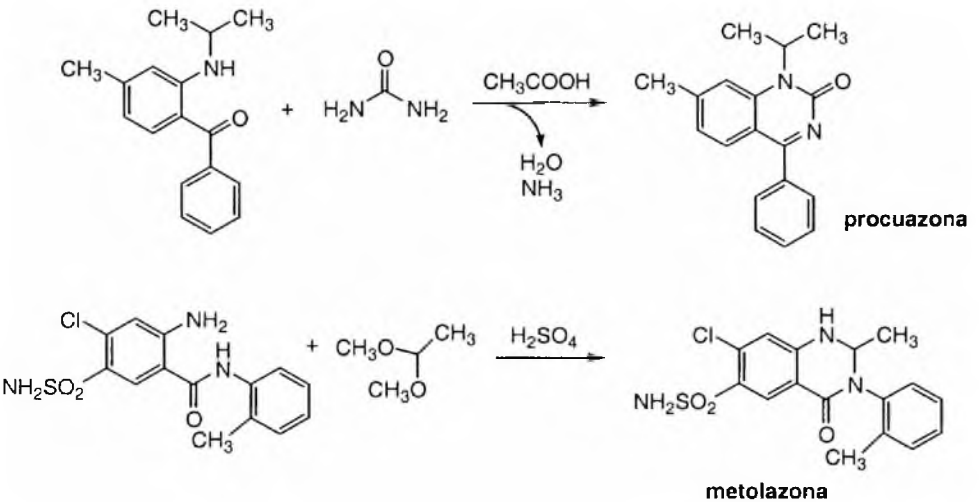


FIGURA 6.37. Síntesis de 2- y 4-quinazolonas.

6.7. Fenotiazinas y tioxantenos

Las fenotiazinas y los tioxantenos forman parte de numerosos fármacos con diversas aplicaciones terapéuticas, de entre las que destacan las relacionadas con su actividad neuroléptica o antihistamínica. La estructura general de los fármacos derivados de estos sistemas heterocíclicos se indica en la figura 6.38.

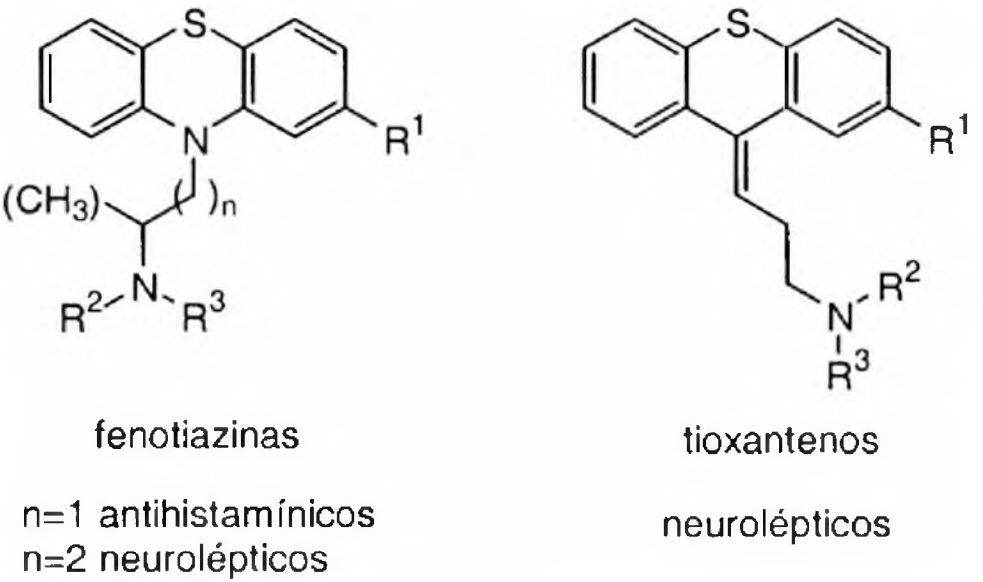


FIGURA 6.38. Estructuro general de fenotiazinas y tioxantenos de interés terapéutico.

Los derivados de la *fenotiazina* se obtienen mediante la *síntesis de Bernthsen*, por fusión de una difenilamina con azufre elemental en presencia de un catalizador, generalmente yodo o un ácido de Lewis (figura 6.39).

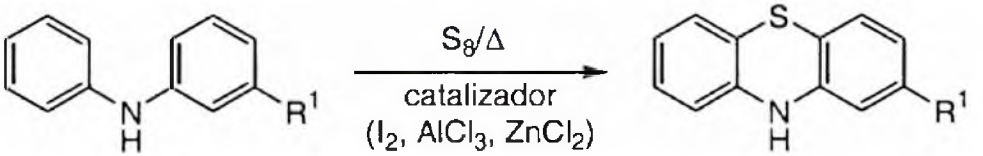
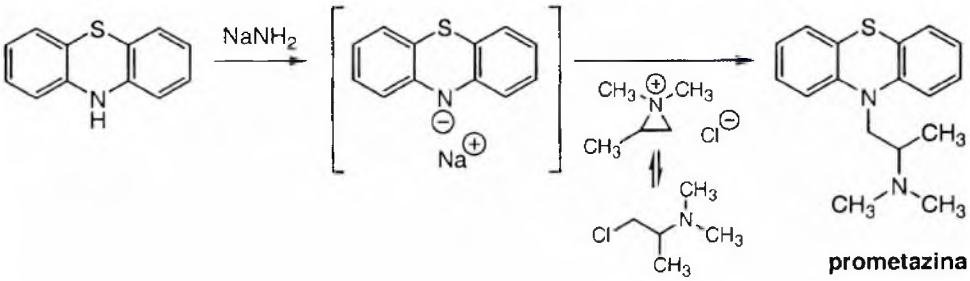


FIGURA 6.39. Síntesis de Bernthsen de fenotiazinas.

La introducción de la cadena lateral en las fenotiazinas requiere la desprotonación

previa por medio de una base fuerte como el amiduro sódico. El anión resultante se condensa con una haloalquilamina adecuada que, en el caso de las fenotiazinas antihistamínicas, se trata de una β-haloetilamina. Estas especies son elec-trófilos potentes debido a su equilibrio con la correspondiente sal de aziridinio (figura 6.40).



Los *tioxantenos* de interés terapéutico se obtienen de acuerdo con el planteamiento retrosintético que se indica en la figura 6.41.

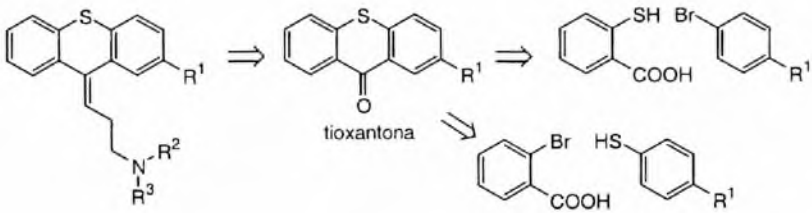


Figura 6.41. Planteamiento retrosintetico de tixoantenos

Análogamente a lo indicado para las fenotiazinas, la introducción de la cadena lateral en los tioxantenos se lleva a cabo a partir de un sistema heterocíclico ya formado que, en este caso, corresponde a una tioxantona. La síntesis de ésta puede plantearse mediante una condensación de Ullmann (capítulo 3) entre un tiofe-nol y un bromuro arílico seguida de acilación intramolecular de Friedel-Crafts (figura 6.42).

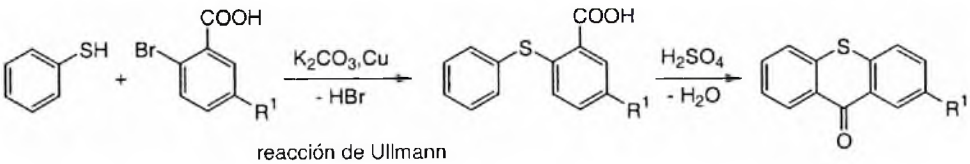


Figura 6.42. Sintesis de tioxantonas

Para la introducción de la cadena lateral cabe considerar dos posibilidades, idénticas

a las ya indicadas en el apartado 6.4 (figura 6.24) al considerar la síntesis de derivados de la dibenzoxepina. Así, una de ellas consistiría en el tratamiento de la tioxantona con un reactivo de Grignard adecuado seguido de deshidratación del alcohol terciario resultante. Alternativamente, la reacción de Wittig entre la tioxantona y un iluro de fósforo adecuado conduciría al mismo producto final. Una limitación inherente de ambos métodos es la posibilidad de obtener mezclas de isómeros Z y *E*, ya que el anillo de tioxanteno suele estar sustituido en su posición 3.

6.8. Benzotiazinas y benzotiadiazinas

Las *benzotiazinas* de interés terapéutico son los 1,1-dióxidos de las 4-hidro-xi-l,2-benzotiazinas-3-carboxamidas, un grupo de antiinflamatorios conocidos como *oxicams*. La síntesis de estos compuestos se lleva a cabo por *N*-alquilación y formación de una amida a partir de un 1,1-dióxido de una 4-hidroxi-l,2-ben- zotiadiazina resultante de la expansión de anillo de un derivado de la sacarina (figura 6.43).

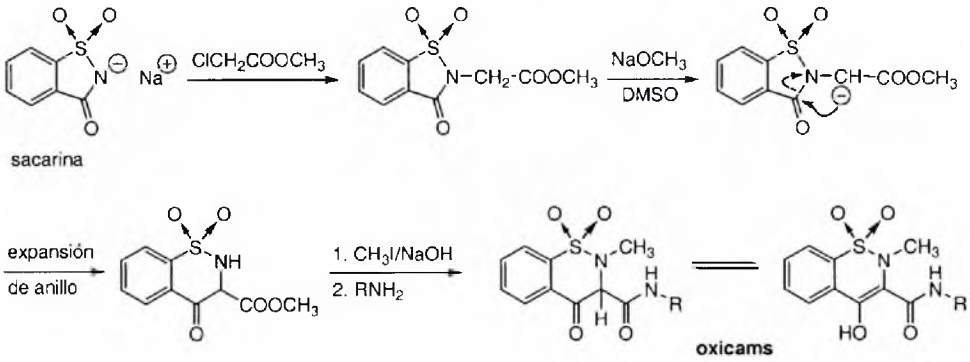


FIGURA 6.43. Síntesis de oxicams.

En lo que respecta a las *benzotiadiazinas*, son destacables los 1,1-dióxidos de las 3,4-dihidro-7-sulfamoil-l,2,4-benzotiadiazinas, utilizadas como diuréticos y cuya retrosíntesis se indica en la figura 6.44.

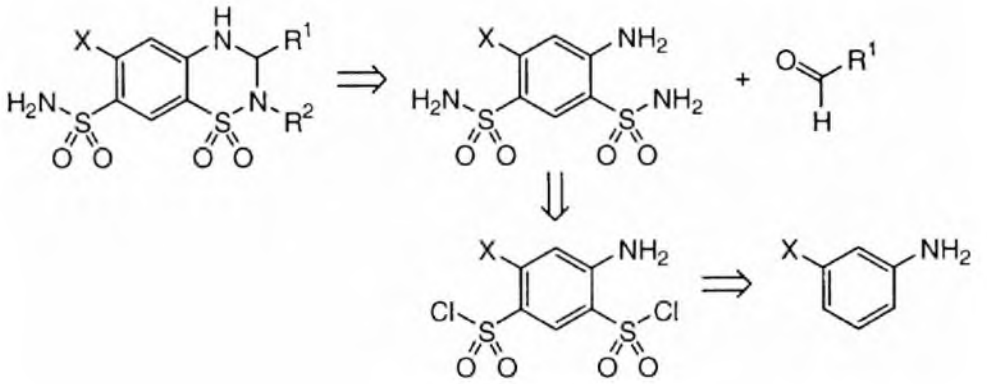


FIGURA 6.44. Esquema retrosintético de las benzotiadiazinas diuréticas.

El precursor sintético es una anilina sustituida en posición *meta*, cuya reacción con ácido clorosulfónico seguida de tratamiento con amoniaco conduce a una bis-sulfonamida. La condensación de ésta con aldehidos, catalizada en medio ácido, proporciona el sistema heterocíclico deseado. La figura 6.45 muestra un ejemplo con la síntesis del diurético *triclometiazida*.

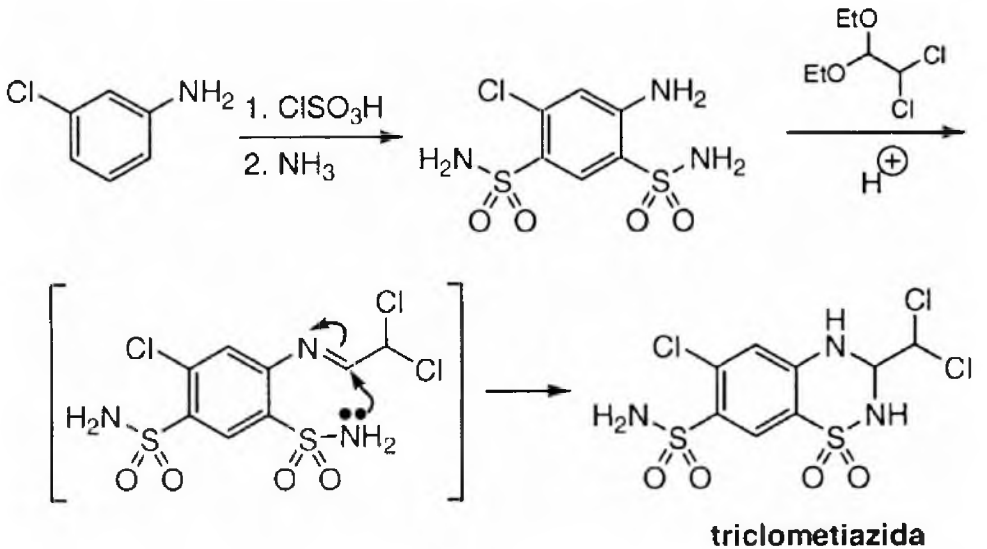


FIGURA 6.45. Síntesis de una benzotiadiazina diurética.

6.9. Derivados del bencimidazol

El sistema de bencimidazol es frecuente en muchas familias de fármacos. En el arsenal terapéutico actual encontramos antihelmínticos, antihistamínicos, neurolépticos, antieméticos y antiulcerosos, entre otros que poseen un sistema de este tipo en su estructura. En función de la naturaleza de la sustitución en C2, pueden distinguirse hasta cuatro tipos estructurales de derivados (figura 6.46).

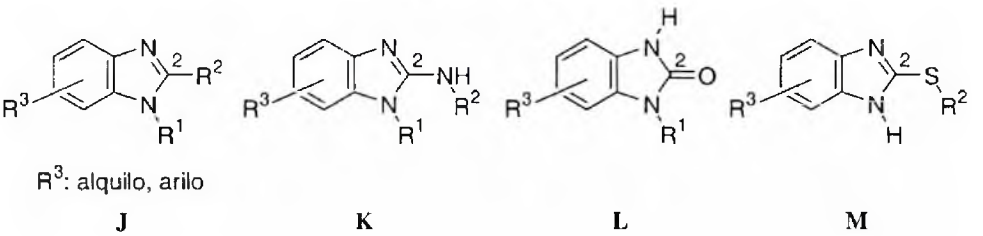


FIGURA 6.46. Tipos estructuróles de derivados del bencimidazol.

Los sistemas de tipo **J** se caracterizan por la presencia de un sustituyente carbonado, alifático o aromático en C2. La síntesis de estos sistemas puede llevarse a cabo de acuerdo con alguno de los planteamientos indicados en la figura 6.47.

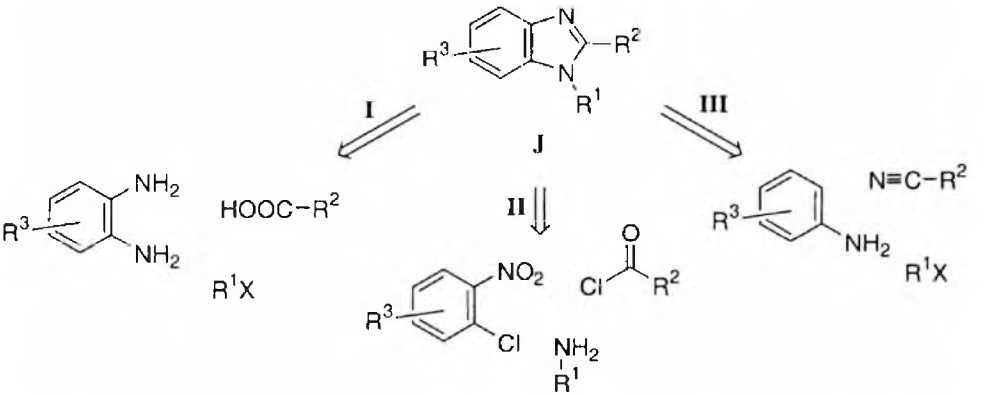


FIGURA 6.47. Síntesis de sistemas de bencimidazol de tipo **J**.

En la aproximación **I**, el anillo de bencimidazol se obtiene por condensación entre la *o*-fenilendiamina y un ácido carboxílico que incorpore el sustituyente R^2 o un precursor del mismo. La síntesis del antihistamínico *clemizol* se aborda según esta estrategia (figura 6.48).

Alternativamente, puede partirse del 2-nitroclorobenceno de acuerdo con la aproximación **II** (figura 6.49). En este caso el sistema heterocíclico se forma por ciclodeshidratación entre el átomo de nitrógeno anilínico y el carbonilo de amida.

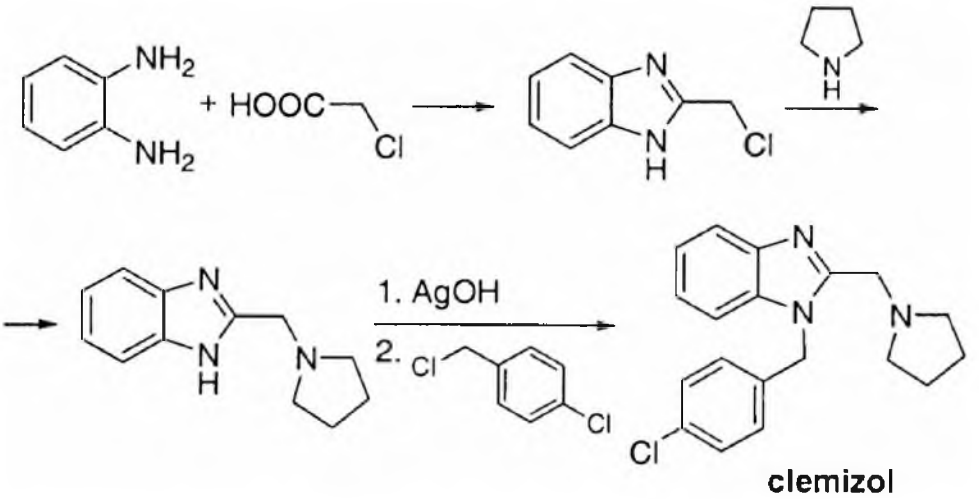


FIGURA 6.48. Síntesis del clemizol (aproximación **I**).

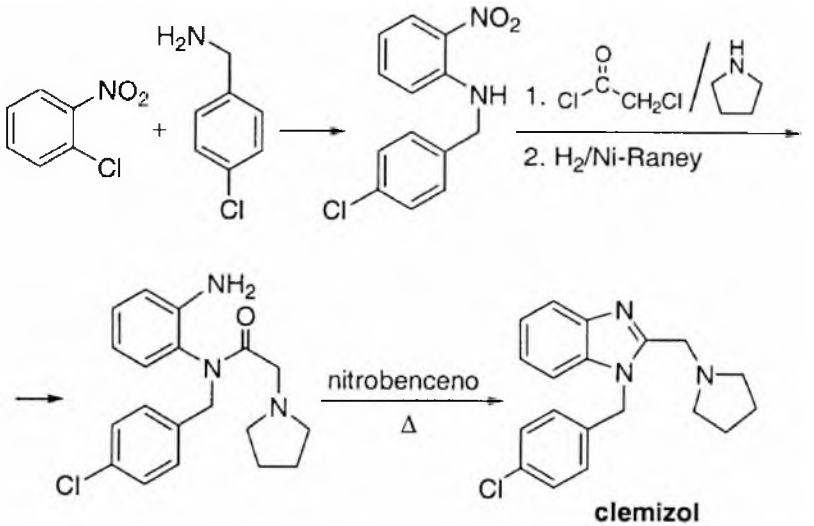


FIGURA 6.49. Síntesis del clemizol (aproximación **II**).

Por último, la síntesis del antihelmíntico *tiabendazol* es un ejemplo del empleo de la aproximación **III** (figura 6.47) para la síntesis de este tipo de sistemas (figura 6.50).

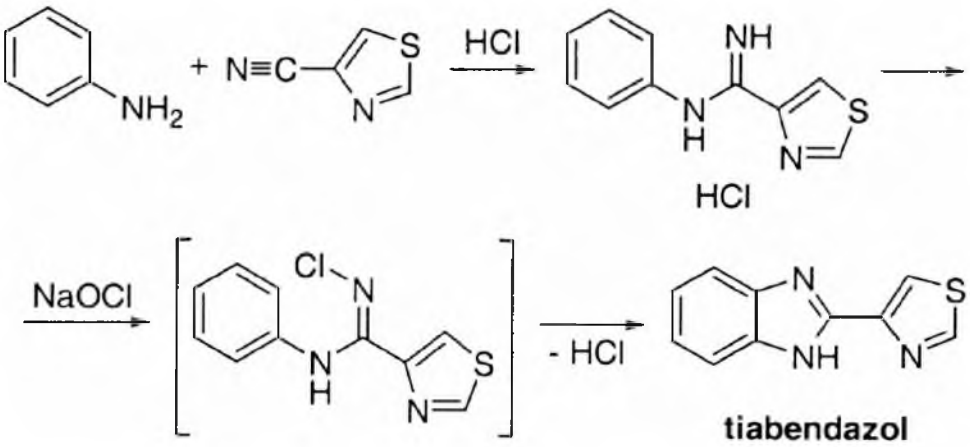


FIGURA 6.50. Síntesis del tiabendazol.

Para los 2-aminobencimidazoles de estructura general **K** (figura 6.46), son posibles distintas aproximaciones sintéticas. Algunas de las más habituales se indican en la figura 6.51.

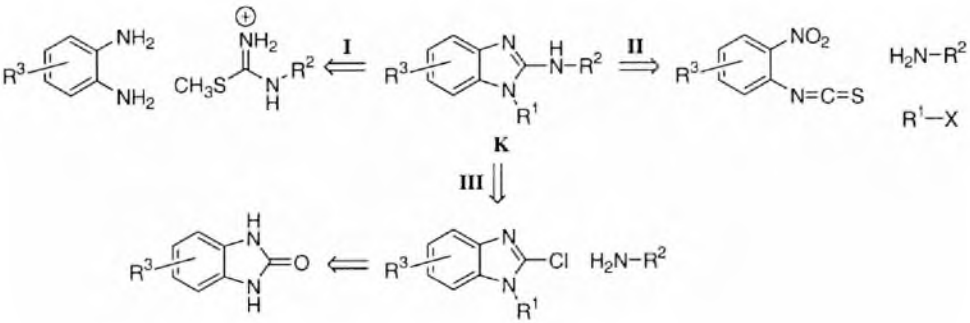


FIGURA 6.51. Síntesis de sistemas de 2-aminobencimidazol.

La aproximación **I** es equivalente a la síntesis de guanidinas descrita en el capítulo 2. Así, el tratamiento de una fenilendiamina adecuada con la *S*-metiltiourea proporciona directamente el sistema de 2-aminobencimidazol, que es susceptible de transformaciones funcionales posteriores. En una de las síntesis del antihelmíntico *flubendazol*, se ilustra esta estrategia (figura 6.52).

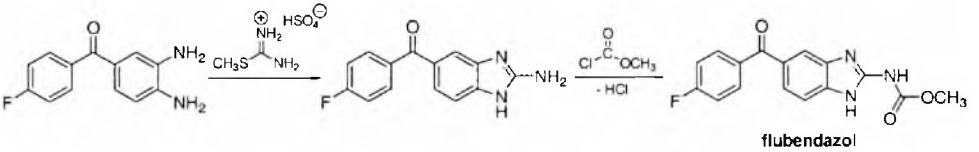


FIGURA 6.52. Síntesis del flubendazol.

Según sea la naturaleza del sustituyente sobre grupo amino en posición C2, puede resultar más conveniente el empleo de la aproximación **II**, como se indica en la figura 6.53 para la síntesis del antihistamínico H1 *astemizol*.

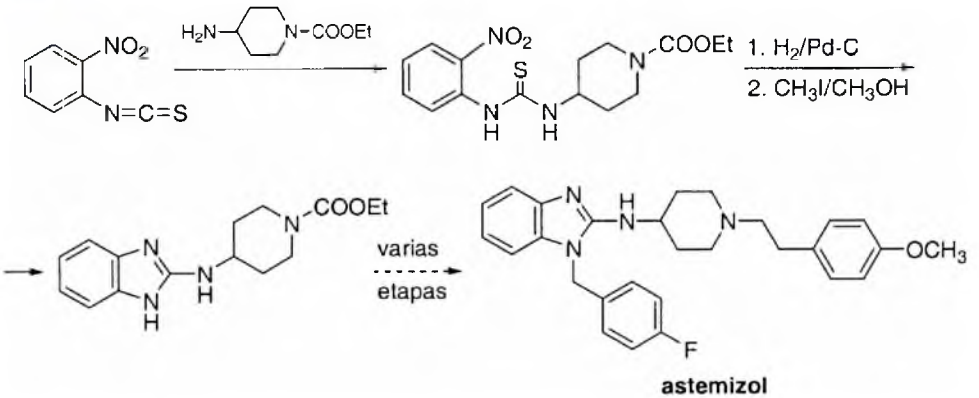


FIGURA 6.53. Síntesis del astemizol.

Un planteamiento sintético diferente para este tipo de sistemas (**III**, figura 6.51) se basa en la reactividad, comparable a un sistema π-deficiente, que muestran los 2-clorobencimidazoles en su reacción con aminas. Un ejemplo lo encontramos en la síntesis del antihistamínico H1 *mizolastina* (figura 6.54).

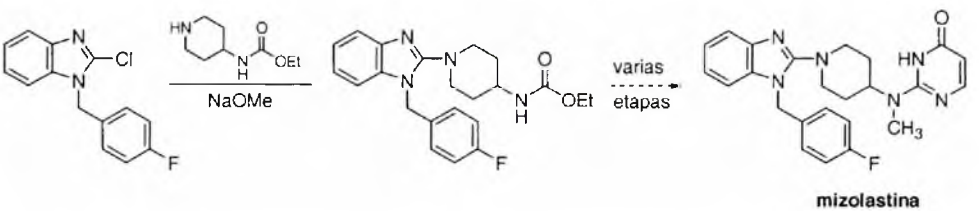


FIGURA 6.54. Síntesis de la mizolastina.

Un proceso sintéticamente equivalente a éste es el que se basa en una reacción de acoplamiento, catalizada por paladio, entre un 2-clorobencimidazol y una amina. Esta aproximación se ha utilizado con éxito en una síntesis alternativa descrita recientemente

para el antihistamínico *astemizol* y otros bencimidazoles relacionados (figura 6.55). Obsérvese que, en las condiciones empleadas, es posible el acoplamiento de una amina primaria en presencia de una secundaria.

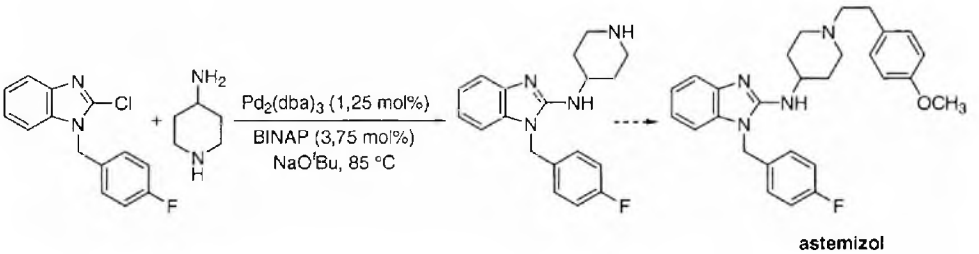


FIGURA 6.55. Síntesis de 2-aminobencimidazoles por acoplamiento con aminas primarias.

Los 2-clorobencimidazoles se obtienen por tratamiento de las correspondientes bencimidazol-2-onas con oxicloruro de fósforo. Éstas, a su vez, proceden de las *o*-fenilendiaminas por reacción con cianato potásico (figura 6.56).

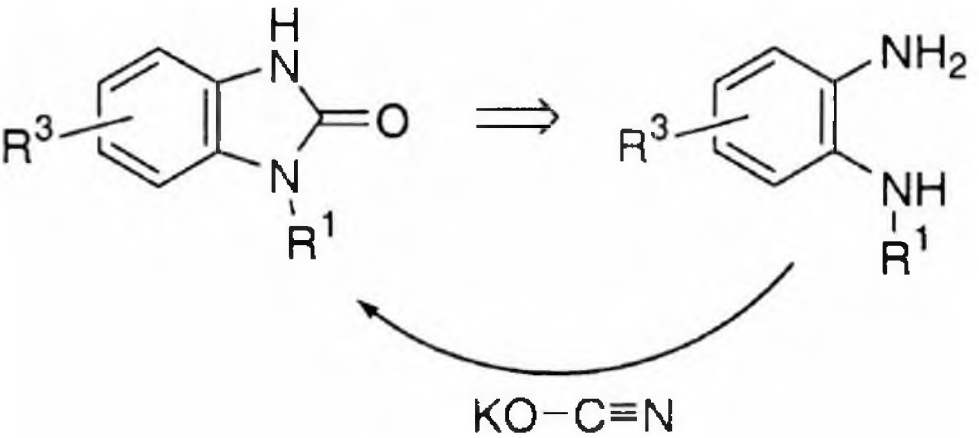


FIGURA 6.56. Síntesis general de bencimidazol-2-onas.

La síntesis del antiemético *domperidona* es un ejemplo representativo de esta aproximación (figura 6.57). Obsérvese que los derivados de la *o*-fenilendiamina requeridos para la síntesis de ambos sistemas de bencimidazol-2-ona se obtienen por reacción de sustitución nucleófila aromática sobre el 2-cloro y el 2,5-dicloro-nitrobenceno.

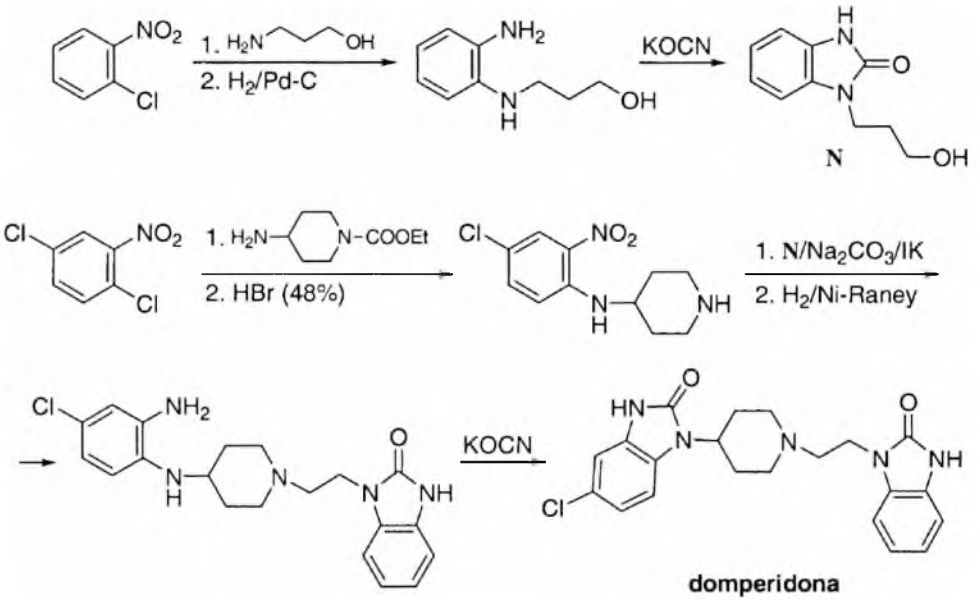


Figura 6.57. Síntesis de la domperidona

Por último, otros sistemas de bencimidazol de interés terapéutico son los sustituidos en posición 2 con un grupo alquiltio (**M**, figura 6.46). Su síntesis se lleva a cabo por alquilación de un 2-mercaptobencimidazol resultante de la condensación entre una ofenilendiamina y el ditiocarbonato de etilo o el tiocarbonildiimidazol (figura 6.58).

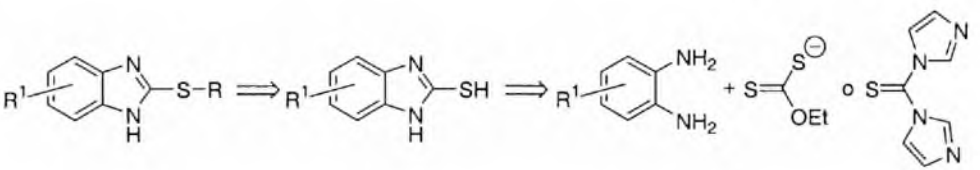


FIGURA 6.58. Síntesis general de derivados de 2-alquiltiobencimidazoles.

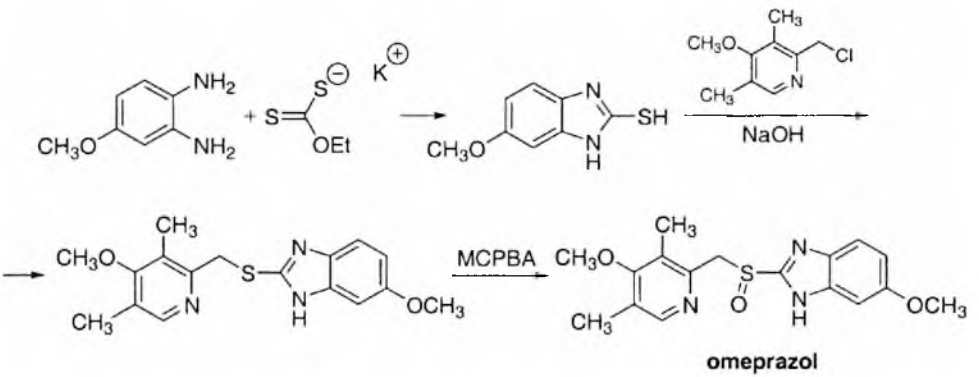


Figura 6.59. Síntesis del omeprazol

El *omeprazol* es un fármaco antiulceroso cuya síntesis permite ilustrar la preparación de este tipo de derivados (figura 6.59).

6.10. Derivados de purinas y pteridinas

El sistema de *purina* (imidazo[4,5-*d*]pirimidina) se encuentra en diversas familias de productos naturales y forma parte de estructuras esenciales para la célula, como las bases de los ácidos nucleicos adenina y guanina y los nucleósidos que las contienen, por citar algunas de las más representativas. En la figura 6.60 se indica un planteamiento retrosintético general para este tipo de sistemas.

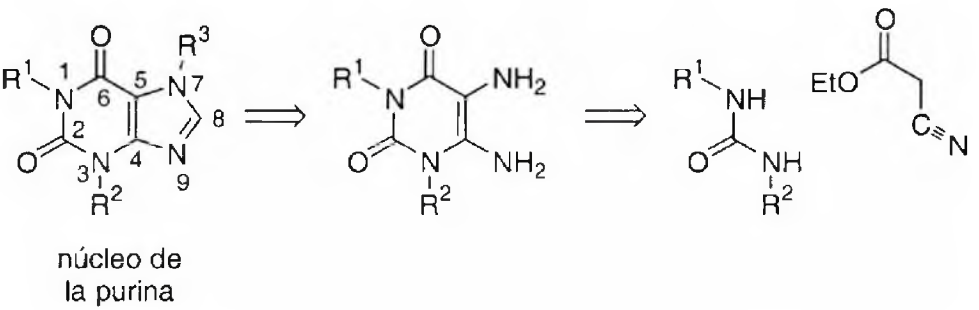


FIGURA 6.60. Planteamiento retrosintético para el sistema de purina.

Este planteamiento se aplica en la síntesis industrial de bases xánticas como la *teofilina* y la *cafeína* (figura 6.61). Así, la condensación de la *N*,*N*-dimetilurea con el

cianoacetato de etilo proporciona una cianoacetilurea que, por tratamiento en medio básico, conduce al 4-amino-l,3-dimetiluracilo. La nitrosación en C5, seguida de reducción a la diamina y calefacción con formamida, rinde la teofilina. Para la síntesis de la cafeína se requiere la alquilación de N7 con sulfato de dimetilo en medio básico.

A partir de la teofilina pueden obtenerse derivados de la purina diversamente sustituidos en N7, lo que permite el acceso a numerosos fármacos útiles, como vasodilatadores o broncodilatadores, además de diversos analépticos y estimulantes.

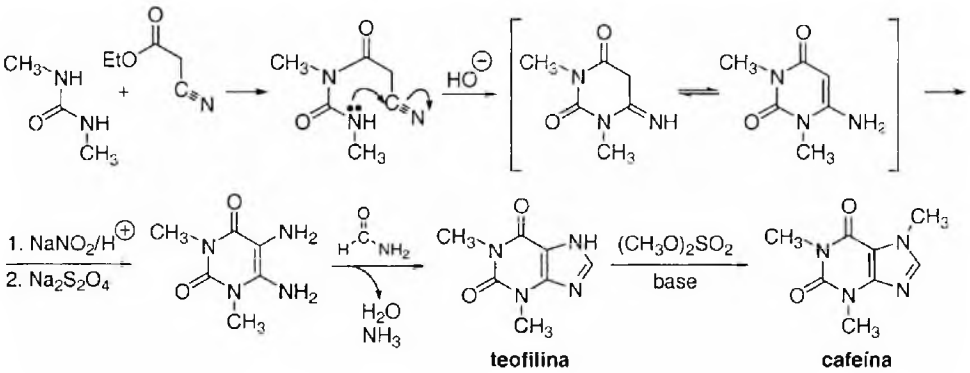


FIGURA 6.61. Síntesis de la teofilina y de la cafeína.

Algunos antagonistas de la adenosina de reciente desarrollo presentan sustituyentes carbonados en la posición 8. La síntesis de estos sistemas se lleva a caboa partir de la correspondiente diaminopirimidina por tratamiento con un cloruro de ácido adecuado. Ello se ilustra en la figura 6.62 con la síntesis del *CPX*, un antagonista de la adenosina.

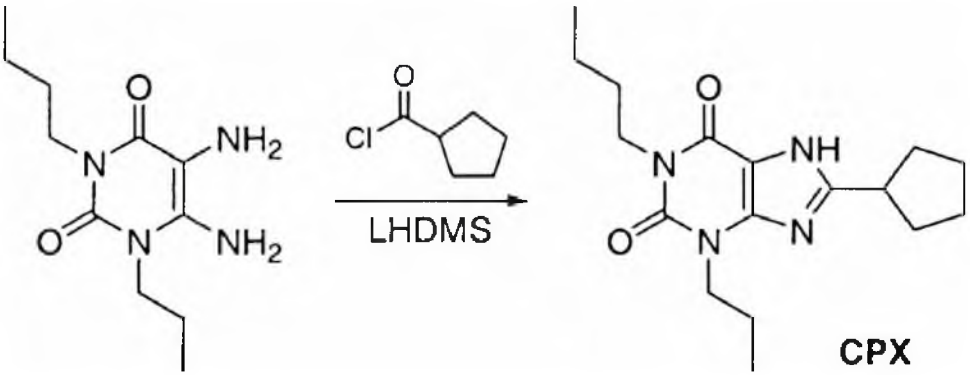


FIGURA 6.62. Síntesis del CPX.

Los derivados de la *pteridina* tienen interés terapéutico por su relación con el ácido

fólico, una vitamina que participa como cofactor en la biosíntesis de las bases nitrogenadas. La síntesis general de los derivados de pteridina se indica en la figura 6.63.

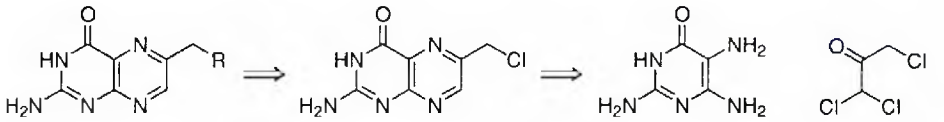


FIGURA 6.63. Síntesis de derivados de la pteridina.

La 2,5,6-triaminopirimidín-4-ona se obtiene por condensación entre la guanidina y el cianoacetato de etilo, seguido de nitrosación y reducción (figura 6.64).

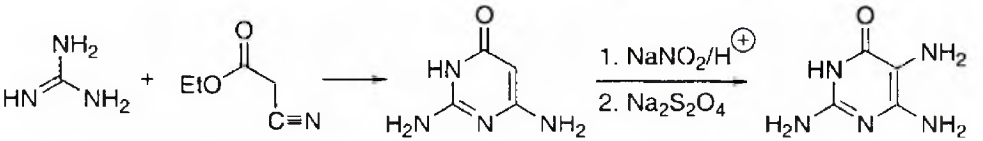


FIGURA 6.64. Síntesis de la 2,5,6-triaminopirimidín-4-ona.

6.11. Dibenzoheteroazepinas

Las dibenzoheteroazepinas comprenden un grupo muy heterogéneo de fármacos con diversas aplicaciones en el control de trastornos del sistema nervioso central. En la figura 6.65 se indican algunas de las aproximaciones más usuales para la síntesis de este tipo de sistemas.

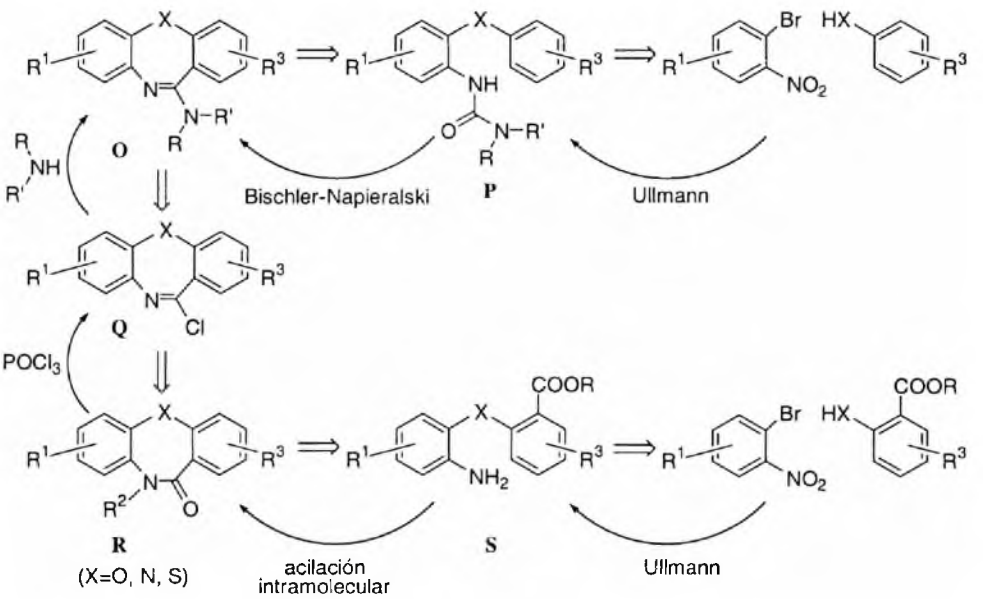


FIGURA 6.65. Síntesis general de dibenzoheteroazepinas.

En todos los casos, los sistemas tricíclicos pueden obtenerse mediante una reacción de condensación de Ullmann seguida de ciclación intramolecular. Para los sistemas **O**, puede plantearse una ciclación de Bischler-Napieralski de una urea como **P,** así como la reacción de los iminocloruros **Q** con aminas. Éstos proceden, a su vez, del tratamiento de las lactamas **R** con oxicloruro de fósforo. La síntesis del antidepresivo *dibenzepina* ilustra una de estas aproximaciones (figura 6.66).

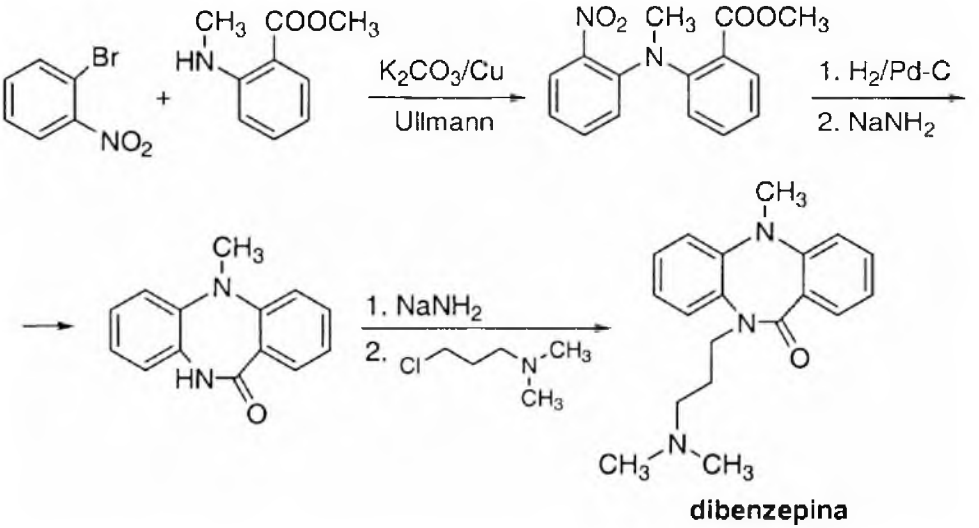


FIGURA 6.66. Síntesis de la dibenzepina.

6.12. Derivados del cromano y del cromeno

Aunque los sistemas heterocíclicos que contienen nitrógeno son los más abundantes en química terapéutica, algunas familias de fármacos heterocíclicos condensados no nitrogenados son relativamente frecuentes. Además de los derivados de la dibenzoxepina ya comentados en el apartado 6.4, algunos derivados del *cromano* y del *cromeno* forman parte de diversas familias de fármacos. En la figura 6.67 se indican algunas de las vías de síntesis más habituales para estos sistemas.

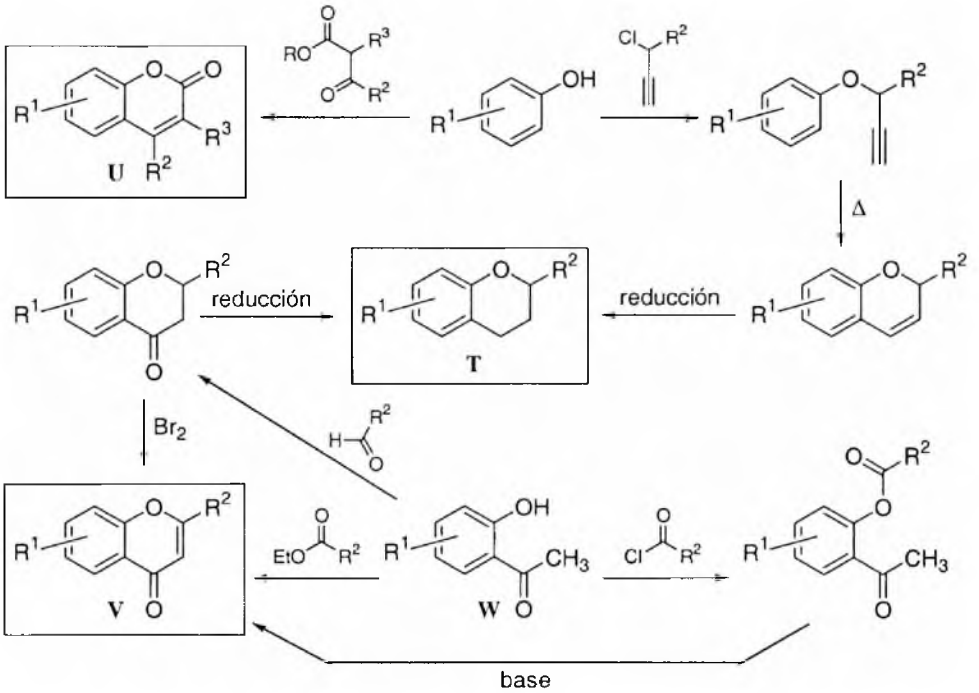


FIGURA 6.67. Síntesis general de derivados del cromano y del cromeno.

Así, por ejemplo, los derivados del cromano **(T)** pueden obtenerse por condensación aldólica entre un *o*-acetilfenol **(W)** y un aldehido, lo que conduce a un sistema de cetona α,β-insaturado precursor del núcleo del cromano por reacción de Michael intramolecular del fenol y reducción del grupo carbonilo de la ero-mona. La síntesis del antivírico *BW-683C* es un ejemplo ilustrativo de ello (figura 6.68).

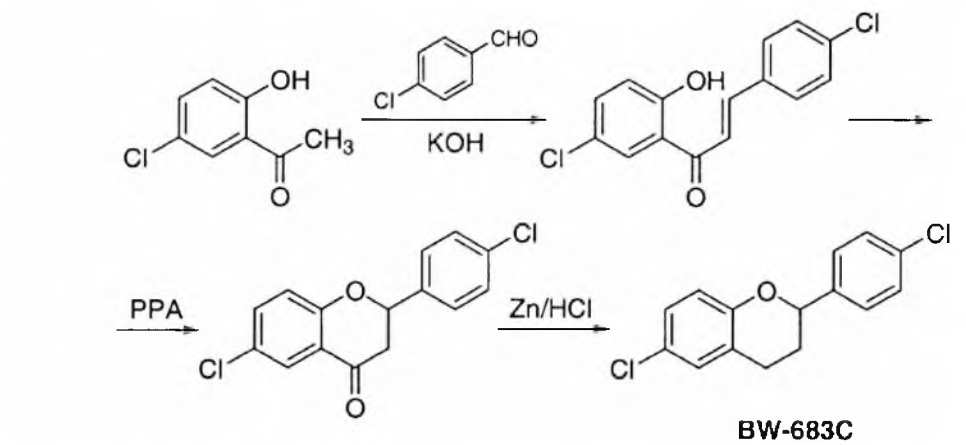


FIGURA 6.68. Síntesis del antivírico BW-683C.

De entre los derivados del 2*H*-cromeno, destacan las *cumarinas* (**U,** figura 6.67). La síntesis de estos sistemas suele llevarse a cabo a partir de un fenol adecuado y un β-cetoéster. En una sola etapa sintética tiene lugar la formación del sistema heterocíclico por reacción de *O*-acilación sobre el fenol seguida de ciclación intramolecular y deshidratación. Un ejemplo de esta secuencia se encuentra en la síntesis del vasodilatador *cloricromen* (figura 6.69).

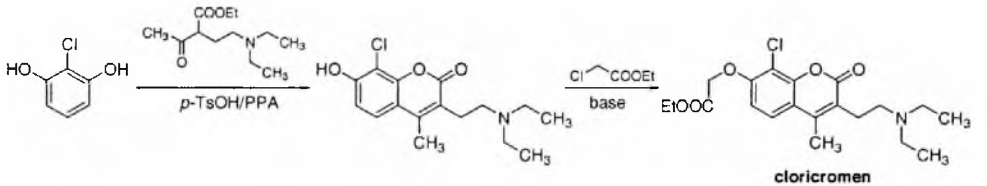


FIGURA 6.69. Síntesis del cloricromen.

Por último, la síntesis de derivados de la 4-cromenona (**V**, figura 6.67) permite diversas aproximaciones, como queda reflejado en dicha figura. A modo de ejemplo, en la figura 6.70 se indica la síntesis del fármaco antileucémico *flavopiridol*.

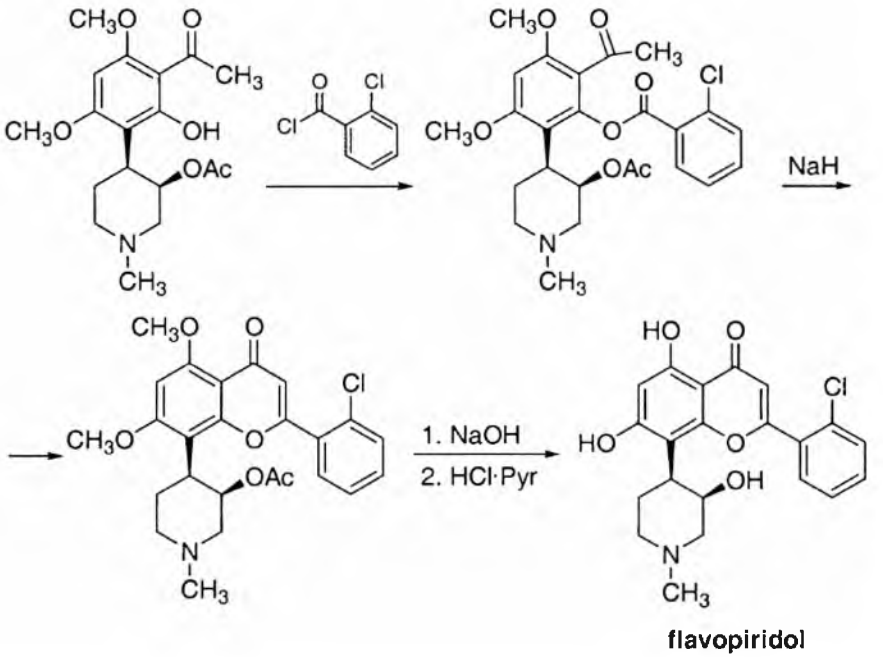


FIGURA 6.70. Síntesis del flavopiridol.

7
Introducción a la síntesis combinatoria

La química combinatoria puede definirse como el conjunto de técnicas que permiten la síntesis simultánea de un gran número de compuestos mediante la combinación sistemática de diversos precursores.

Si bien, hasta hace relativamente poco tiempo, la limitación más importante o "cuello de botella" en la búsqueda de nuevos cabezas de serie era el tiempo consumido en los ensayos biológicos, el desarrollo de métodos de ensayo automatizados ha incidido decisivamente en el proceso de diseño de fármacos. Así, el factor limitante ha quedado relegado a la parcela química, ya que los métodos tradicionales de síntesis en disolución no permiten la preparación de más de dos o tres nuevos compuestos por semana, en el mejor de los casos (figura 7.1).

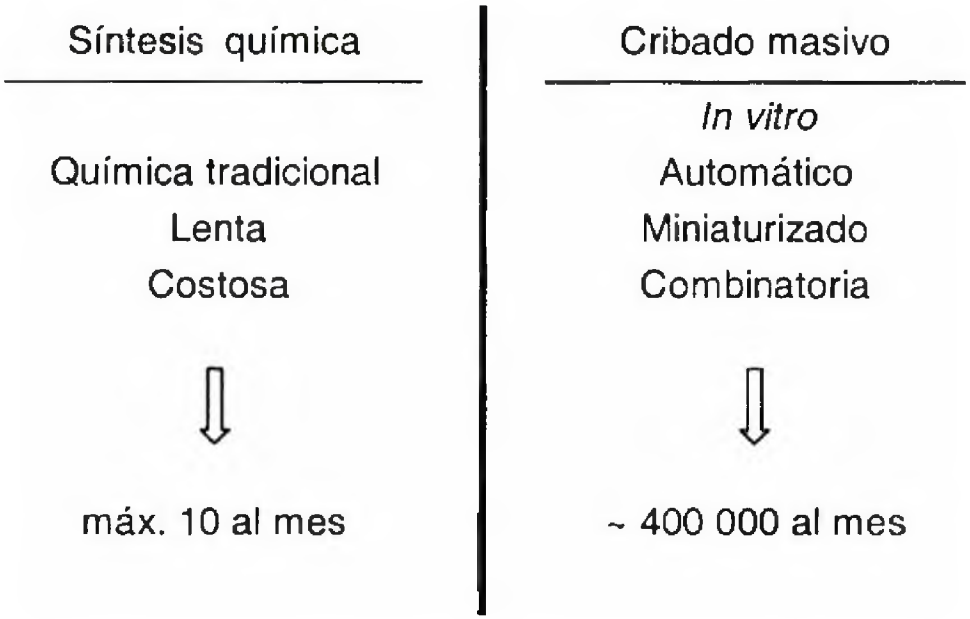


FIGURA 7.1. Limitaciones de la síntesis tradicional frente al cribado masivo.

Por otra parte, los recientes avances en biología molecular y tecnología genítica han cambiado de forma espectacular el horizonte de la biomedicina. De este modo, los métodos de clonación permiten hoy en día la preparación de proteínas (enzimas, receptores, canales iónicos) de cuyo control depende, en muchos casos, la corrección de una serie de trastornos bioquímicos asociados a diversas enfermedades. En consecuencia, esta aproximación terapéutica a escala molecular ha abierto un campo completamente inexplorado de nuevas "moléculas diana" sobre las que dirigir la acción selectiva de nuevos compuestos con potencial interés terapéutico.

Con este panorama, es fácil comprender la necesidad de optimización y diversidad con que debe plantearse hoy en día la investigación básica en la búsqueda de nuevos fármacos. Así pues, la velocidad de síntesis o, más exactamente, el número de sustancias que puedan sintetizarse por unidad de tiempo, añade una nueva dimensión a la síntesis orgánica, además de las ya clásicas de rendimiento y selectividad. La aspiración futura de todo proceso de diseño de nuevos fármacos será, por tanto, la de sintetizar el mayor número de compuestos de la forma más rápida posible para que, en combinación con las técnicas biológicas de cribado (*screening)* automatizado puedan acelerarse los procesos de búsqueda y optimización de cabezas de serie (figura 7.2).

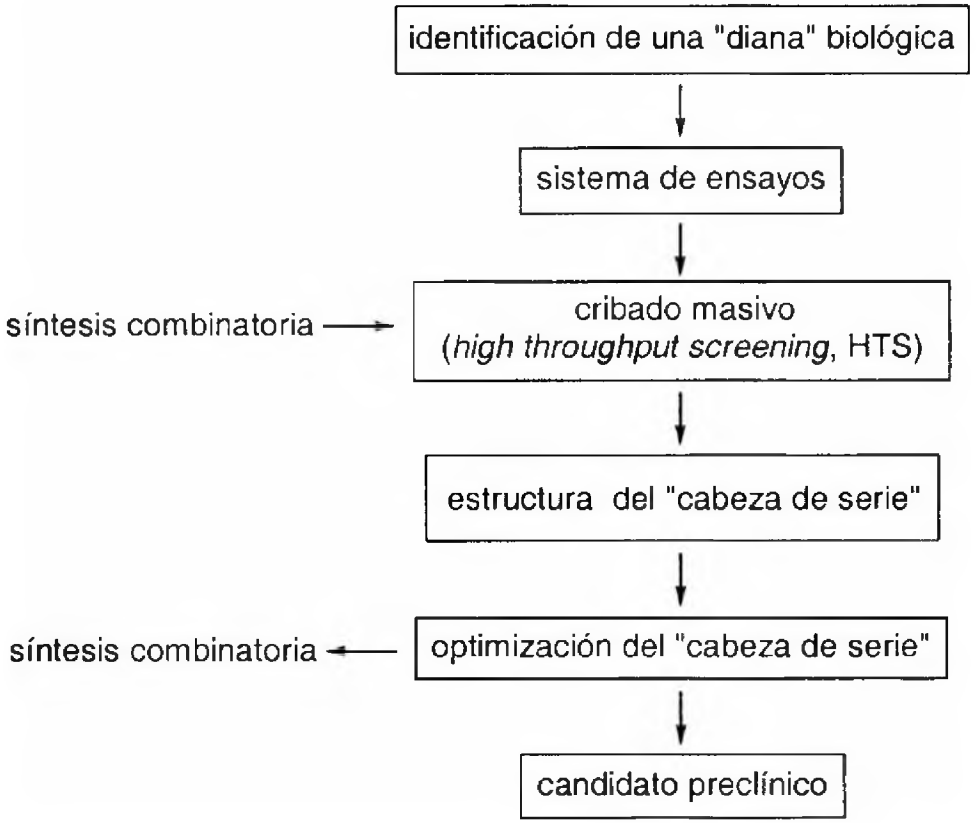


FIGURA 7.2. Sistema actual de búsqueda de nuevos fármacos.

7.1. El principio de la síntesis orgánica combinatoria

La química combinatoria está inspirada en la naturaleza, en el sentido de que a partir de un número limitado de constituyentes (por ejemplo, los 20 aminoácidos naturales) puede obtenerse un número ilimitado de compuestos (las proteínas)siguiendo los principios.1. El principioe la combinatoria. Asi, la combinación de esos 20 aminoácidos para formar hexapéptidos daría lugar a un número teórico de 64 millones de compuestos (20^6). En el cuadro 7.1 se recogen los datos del tamaño de una colección para otras combinaciones de aminoácidos y de tamaño de péptido.

CUADRO 7.1

Tamaño teórico de una colección de pùptidos en función del número de aminoácidos

utilizados en cada iteracción

Número de iteraciones	*Número de aminoácidos diferentes*	*Tamaño teórico de la colección*
1	20	20
2	20	400
3	20	8.000
4	20	160.000
5	20	3.200.000
6	20	64.000.000
7	20	1.380.000.000
1	60	60
2	60	3.600
3	60	216.000
4	60	12.960.000
1	20	20
2	40	800
3	10	8.000
4	100	800.000
5	40	3.200.000

Los principios de la química combinatoria se resumen en la figura 7.3.

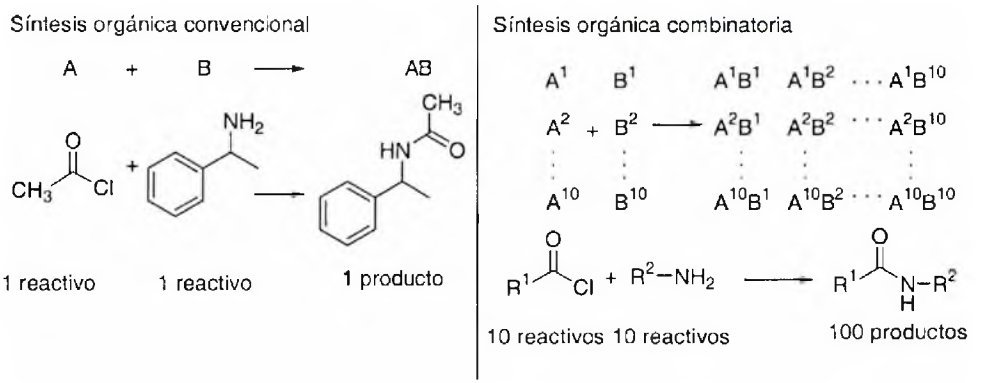


FIGURA 7.3. Coparación entre la síntesis convencional y la combinatoria.

Si, en vez de combinar los productos de partida A y B para formar el producto AB, se combinan 10 productos de tipo A (A_1-A_{10}) con 10 de tipo B (B_1-B_{10}), de forma que cada molécula de tipo A reaccione con cada molécula de tipo B, se habrán generado 100 compuestos de tipo AB. Si este método se extiende a procesos de varias etapas, en los que intervengan además las moléculas C y D, el número de compuestos así generado se eleva hasta 10.000 (10^4).

El conjunto de todos estos compuestos, obtenidos en forma de mezclas o individualmente, recibe el nombre de *colección combinatoria.* En el lenguaje químico coloquial es frecuente expresar este concepto con el término "biblioteca", una traducción directa del término en inglùs (*library).* Sin embargo, en muchos casos se emplea incorrectamente el término "librería", por analogía fonética con la acepción inglesa.

7.2. Los orígenes: síntesis de colecciones de péptidos

Los orígenes de la química combinatoria hay que buscarlos en la aplicación de la síntesis de péptidos en fase sólida, desarrollada por Merrifield, para la obtención de colecciones de péptidos por síntesis en paralelo (capítulo 16). Si bien la síntesis de péptidos en fase sólida constituye una metodología bien establecida, el repertorio de procesos aplicables en síntesis de péptidos es relativamente reducido, ya que se basa fundamentalmente en reacciones de acilación combinadas con la protección y/o activación de grupos amino y carboxilo de aminoácidos. La extrapolación de la metodología en fase sólida a la síntesis de moléculas orgánicas de tamaño pequeño requiere un repertorio sintético más amplio que, en muchas ocasiones, no está convenientemente desarrollado. Sin embargo, aunque la síntesis combinatoria también puede llevarse a cabo sobre procesos "convencionales" en disolución (apartado 7.5), la síntesis en fase sólida suele preferirse por dos razones fundamentales: *a*) las reacciones pueden ser prácticamente cuantitativas, ya que los reactivos pueden emplearse en exceso en uno o varios ciclos de reacción; *b*) la facilidad de separación de los productos de reacción, anclados al soporte, del exceso de reactivos y demás productos secundarios que puedan quedar en disolución. En realidad, tanto los métodos en fase sólida como en disolución presentan ventajas e inconvenientes, como queda reflejado en el cuadro 7.2.

7.3. Síntesis orgánica en fase sólida (SPOS)

7.3.1. El soporte

La síntesis orgánica en fase sólida se lleva a cabo sobre soportes poliméricos derivados de la condensación del poliestireno con el divinilbenceno en un proce so de

entrecruzamiento o *crosslinking*. Este soporte puede funcionalizarse con una gran variedad de grupos funcionales o *linkers* de diversa naturaleza en función del tipo de producto a sintetizar. En la figura 7.4 se indican algunos de los soportes más usuales en síntesis en fase sólida.

CUADRO 7.2

Comparación de síntesis combinatoria en fase sólida y en disolución

Fase sólida	*Disolución*
Ventajas	
Los reactivos pueden utilizarse en exceso sin problemas de separación posterior y, por tanto, las reacciones pueden completarse. Purificación del producto por lavado del soporte. Secuencias de reacción sencillas de automatizar. Síntesis *split* posible (*one bead, one compound*) Pseudo-dilución.	Pueden utilizarse, en principio, todas las reacciones orgánicas. Las condiciones de reacción conocidas no necesitan adaptación. No se precisan pasos de reacción adicionales para anclar y desanclar el soporte sólido. Pueden producirse cantidades ilimitadas de producto.
Desventajas	
No está bien desarrollada (requiere gastar tiempo en desarrollo). Requiere pasos de reacción adicionales para anclar y desanclar del soporte. El soporte y el *linker* pueden limitar la química. No hay métodos analíticos desarrollados para el seguimiento de reacciones.	El empleo de reactivos en exceso requiere un esfuerzo adicional en la purificación. Difícil automatización de los pasos de aislamiento y purificación.

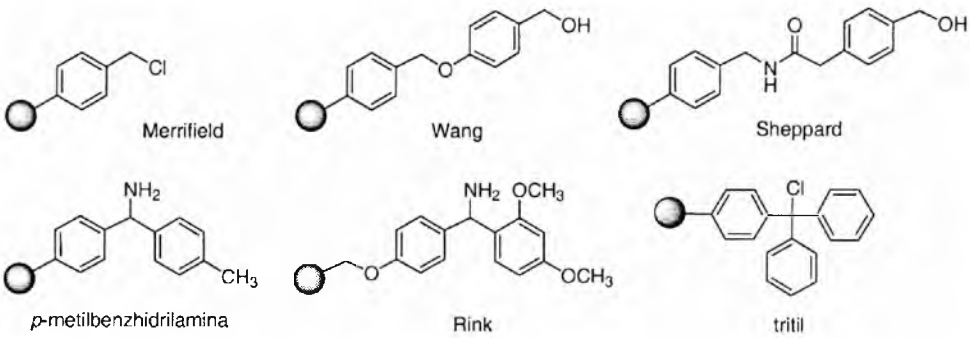


FIGURA 7.4. Estructuras de algunos de los soportes más utilizados en síntesis en fase sólida.

La elección del soporte es uno de los aspectos cruciales para el éxito de una síntesis sobre fase sólida. De la naturaleza del mismo dependerá el tipo de reacciones compatibles con el mismo, las condiciones de desanclaje al final de la síntesis, así como

la presencia de "funcionalización residual" en la molécula final.

7.3.2. métodos para la generación de colecciones combinatorias en fase sólida

A) Síntesis de mezclas de compuestos

Esta estrategia se basa en la preparación de mezclas de composición conocida y en cantidades equimoleculares haciendo uso del menor número posible de etapas.

Uno de los procedimientos más usuales consiste en el empleo de *mezclas de reactivos* en cada una de las etapas de síntesis, de forma que tengan lugar varias reacciones de forma simultánea en el mismo matraz de reacción, como se muestra en el esquema de la figura 7.5. El principal inconveniente de este mùtodo es que sólo es aplicable para reactivos que muestren velocidades de reacción semejantes, por lo que queda limitado a un reducido nùmero de reacciones (de hecho, aparte de la formación de enlaces peptídicos, pocas transformaciones funcionales cumplen este requisito), aunque el empleo de cantidades subestequiomùtricas de los compuestos más reactivos puede ayudar a conseguir una distribución equimolar de los productos finales.

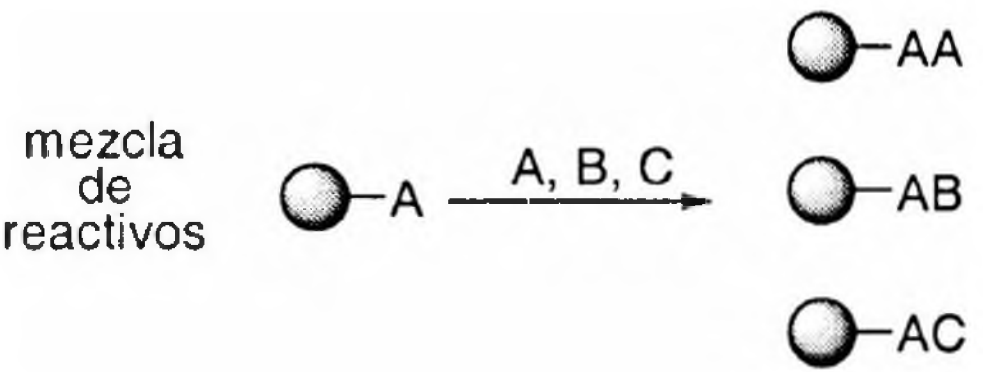


FIGURA 7.5. Método de lo mezcla de reactivos para generar colecciones combinatorias.

A su vez, es posible emplear una mezcla de resinas, lo que compensa parcialmente las diferencias de reactividad asociadas al método anterior (figura 7.6).

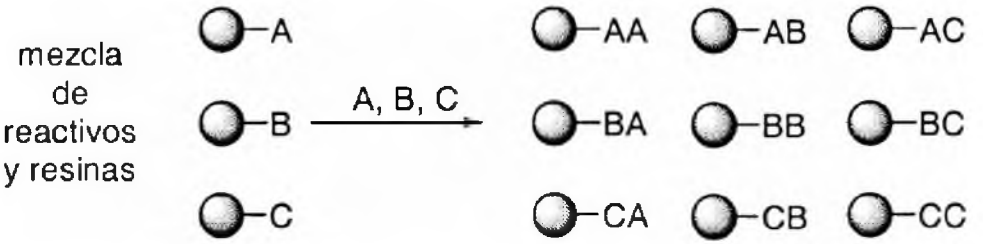


FIGURA 7.6. Método de la mezcla de reactivos y resinas.

La solució más eficaz el denominado *spilt method* o proceso *DCR (divide, couple and recombine),* por el que se obtienen mezclas equimoleculres mediante el empleo de un solo reactivo frente a varies resinas differentes, tal y como se esquematiza a continuación (figura 7.7)

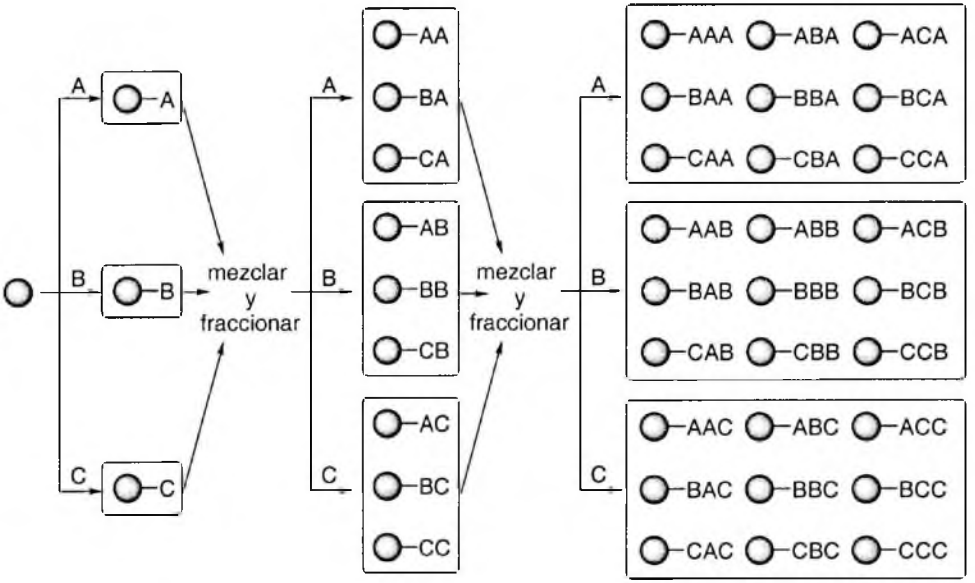


FIGURA 7.7. Método split poro generación de colecciones combinatorias.

B) Síntesis de compuestos individuales

Aunque desde un punto de vista sintético, la generación de mezclas de compuestos ofrece una elevada productividad con un reducido número de etapas, el proceso de búsqueda y optimización de cabezas de serie está guiado en todo momento por los resultados de actividad biológica de los compuestos ensayados.

Si bien el ensayo biológico puede llevarse a cabo con las mezclas obtenidas en el proceso de síntesis, la determinación del componente activo de dicha mezcla (*desconvolución*, apartado 7.3.4) requiere, generalmente, un trabajo suplementario importante. Por ello, cada vez están ganando más protagonismo en síntesis combinatoria las técnicas que permiten la obtención simultánea de compuestos individuales, lo que se conoce genùricamente como *one-bead-one-com-pound* (un compuesto por soporte) (figura 7.8). El método operativo es conceptualmente similar al *split method*, con la diferencia de que se lleva a cabo un solo tipo de reacción en cada recipiente, es decir, con un único tipo de resina y un solo tipo de reactivo.

La aplicación de esta estrategia permite la obtención de un único compuesto en cada vial de reacción. Además de confirmar la identidad y la pureza por métodos analíticos convencionales, puede determinarse directamente la actividad biológica de cada compuesto sin necesidad de recurrir a técnicas de desconvolución.

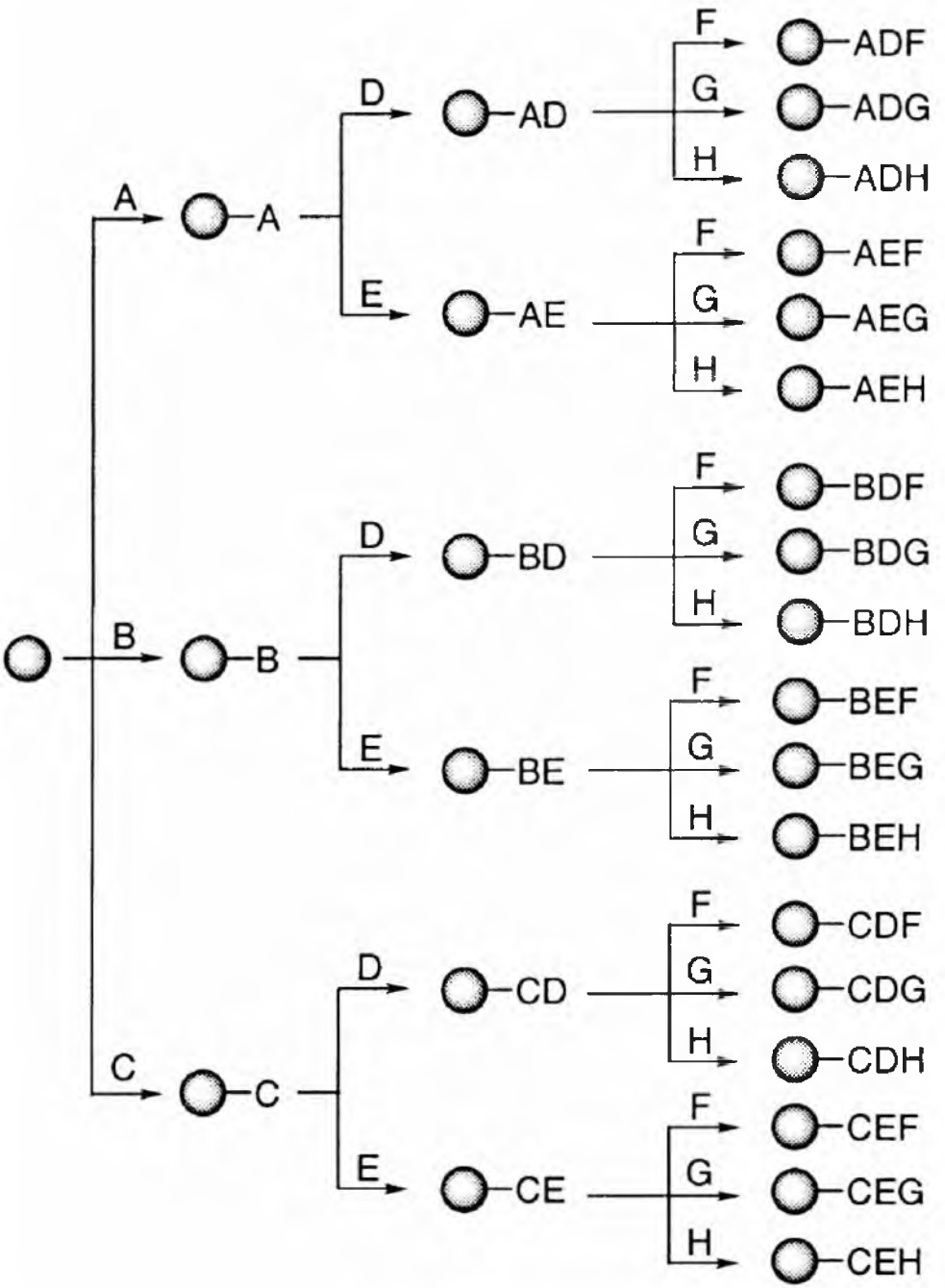

A
B
C
D
E
F
G
H
AD
AE
BD
BE
CD
CE
ADF
ADG
ADH
AEF
AEG
AEH
BDF
BDG
BDH
BEF
BEG
BEH
CDF
CDG
CDH
CEF
CEG
CEH

FIGURA 7.8. método one-bead-oneone-compound.

7.3.3. Desanclaje de la resina

La liberación del producto de la resina (*desanclaje*) constituye una de las etapas más delicadas de la síntesis en fase sólida. Como se ha indicado anteriormente, la naturaleza del *linker* unido al soporte de la resina condiciona tanto la elección del método de desanclaje como la naturaleza del propio producto final. Así, como se indica en la figura 7.9, son posibles varias estrategias:

a) Ciclación intramolecular. Es uno de los métodos más limpios, ya que es de esperar que los posibles productos secundarios anclados sobre la resina no sean capaces de experimentar la reacción de ciclación y, por tanto, queden ligados al soporte.

b) Desplazamiento nucleófilo. Este método permite añadir un nuevo elemento de diversidad desde el punto de vista combinatorio, por la utilización de nucleófilos diversos (N_1, N_2,.., N_n) en la etapa de desanclaje.

c)Hidrólisis. Requiere la elección de condiciones compatibles con los grupos funcionales presentes en la molécula anclada. Es esencial la elección de un *linker* que permita unas condiciones de hidrólisis compatibles con el resto de los grupos funcionales presentes en la molécula.

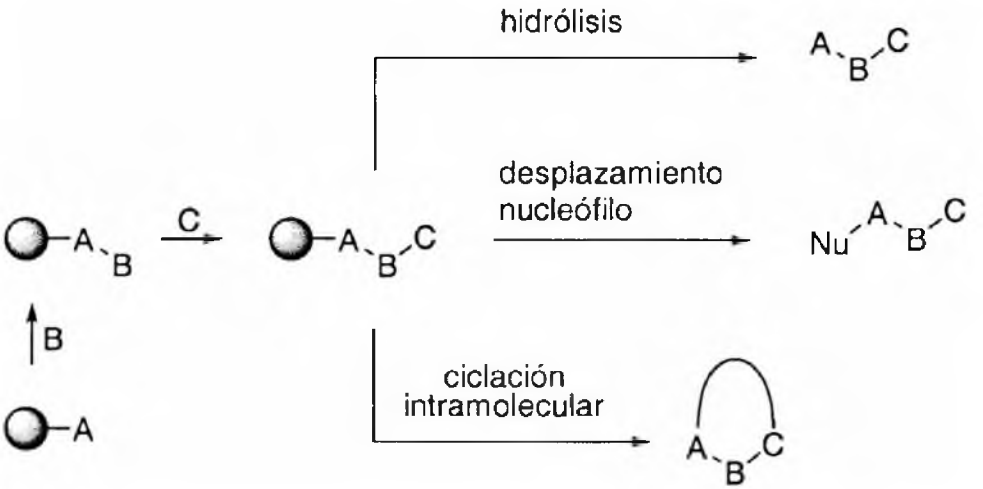


FIGURA 7.9. Diferentes métodos de desanclaje.

Alternativamente a estos métodos, la extensa variedad de *linkers* disponibles permite el empleo de otros procedimientos para el desanclaje. El desarrollo de nuevos *linkers*, en

especial aquellos que no dejan restos funcionales tras el desanclaje (*traceless linkers*), constituye un campo de investigación de gran interés en el diseño de nueva metodología en fase sólida.

7.3.4. Identificación de los componentes activos de las mezclas generadas por métodos combinatorios

La generación de mezclas de colecciones combinatorias para su posterior evaluación biológica plantea el problema de la identificación del o de los componentes responsables de la actividad. Como es lógico, el grado de dificultad dependerá del método empleado en la preparación de la colección. Así, si se preparan compuestos de forma individualizada en recipientes separados (*one-bead-one-com-pound*), el problema no existe, puesto que se ensaya cada producto por separado. Sin embargo, la situación se complica enormemente cuando se trata de analizar mezclas de varios componentes. A continuación se indican dos de los métodos más utilizados con esta finalidad.

A) Desconvolución

El esquema operativo de este método se ilustra en la figura 7.10. Imaginemos que tenemos una mezcla combinatoria con actividad biológica formada por compuestos resultantes de la combinación de cuatro fragmentos (A-D) con 5 variables para cada uno de ellos, lo que arroja un total de $5^4 = 625$ compuestos.

En una primera desconvolución, la colección puede sintetizarse en forma de 25 mezclas de 25 compuestos cada una, dejando fijos los fragmentos A y B. Desde la subcolección más activa, queda definida la combinación óptima de fragmentos A y B (supongamos A^2B^1). A partir de aquí, se repite el proceso fijando C y de la subcolección más activa (supongamos $A^2B^1C^3$) se preparan individualmentecada uno de sus componentes hasta encontrar el activo ($A^2B^1C^3D^5$). Aunque este método suele dar buenos resultados en la mayoría de los casos, el esfuerzo sintético es considerable y no excluye la detección de "falsos positivos" (resultantes de fenómenos de sinergismo) o "falsos negativos" (fenómenos de antagonismo), lo que es un factor a tener en consideración cuando se ensayan mezclas de compuestos.

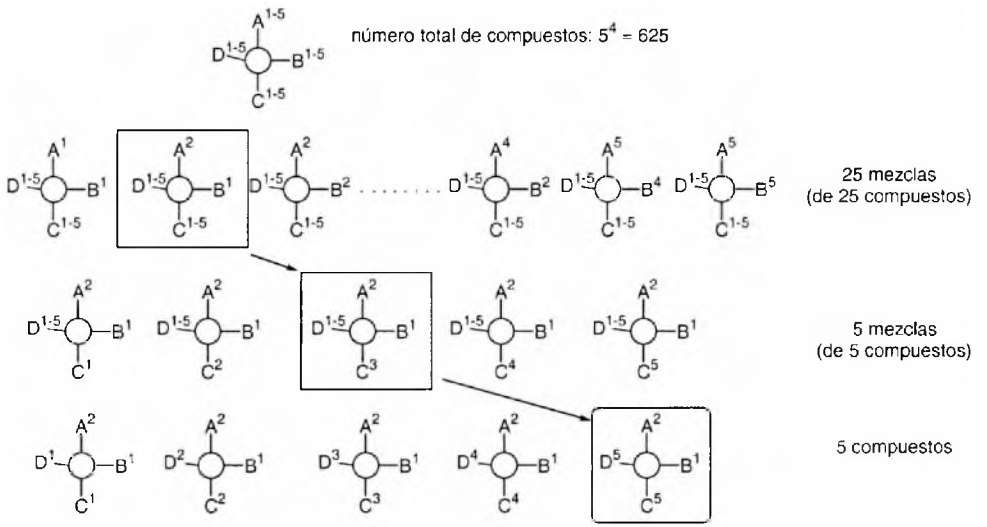


FIGURA 7.10. Desconvolución poro la identificación del componente más activo de una colección combinatoria.

B) Colecciones codificadas

Inspiradas en las síntesis de péptidos y de oligonucleótidos, las colecciones codificadas se basan en la introducción de marcadores sobre el soporte que, una vez liberados y analizados, permiten recomponer la secuencia sintética. De modo general, esta estrategia se ilustra en la figura 7.11.

Los marcadores o códigos pueden ser de muy diversa naturaleza, tanto químicos como no. Entre los primeros, mencionaremos el método desarrollado por Still: en cada etapa sintética se introduce un derivado halogenado aromático sobre la matriz polimérica mediante un espaciador de longitud variable. Tras el desanclaje de la resina, la presencia o ausencia de los distintos marcadores (detectados por GC de captura electrónica) permite codificar la secuencia sintética empleada (figura 7.12).

Por último, entre los marcadores no químicos, merece destacarse el método descrito por Nicolaou y Moran. Cada etapa sintética queda codificada en forma de señal de alta frecuencia en un chip de almacenamiento ligado al soporte.

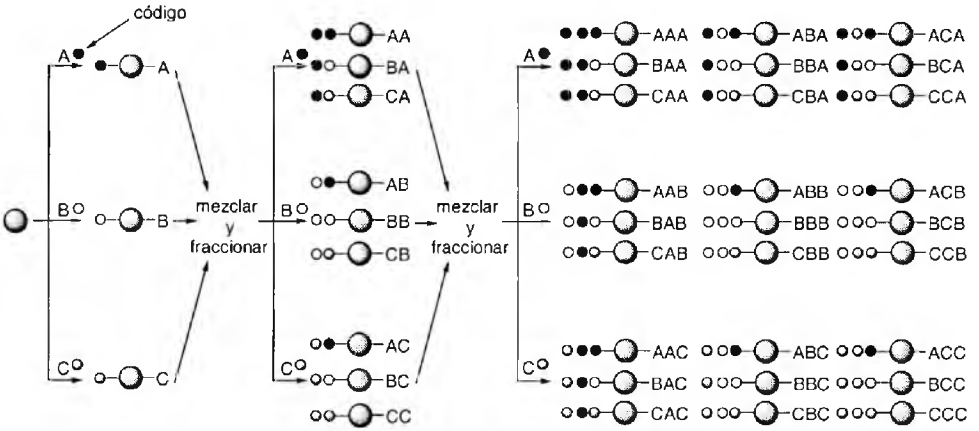


FIGURA 7.11. Colección codificada de compuestos.

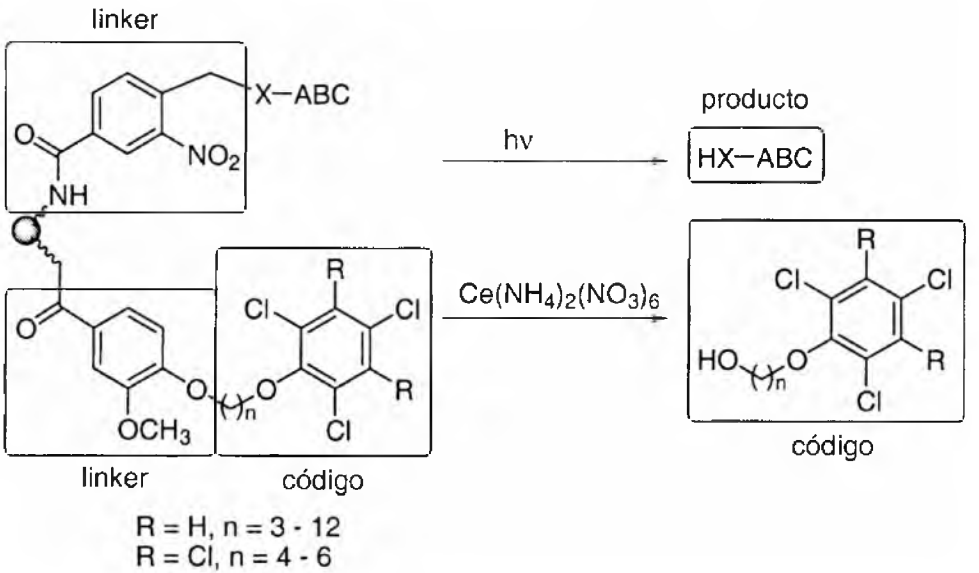
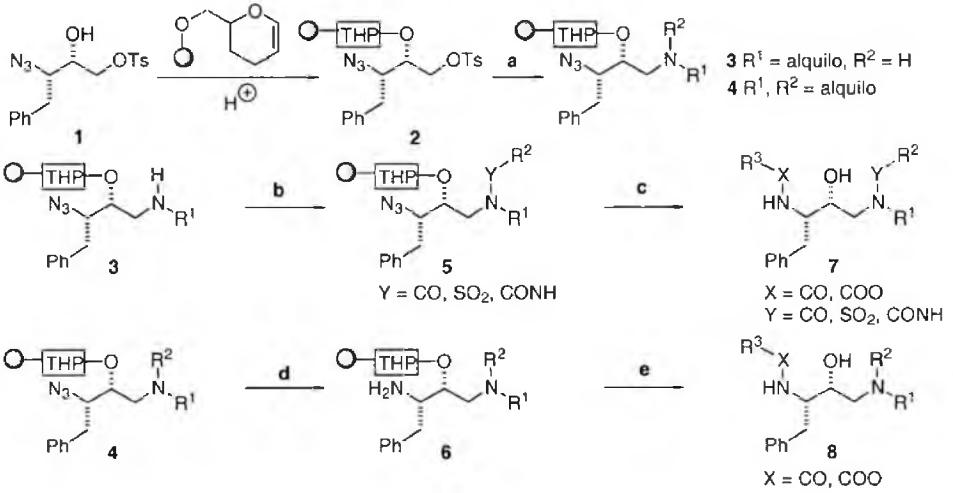


FIGURA 7.12. Codificación con sistemas aromáticos halogenados.

7.3.5. Ejemplos de aplicación de la síntesis combinatoria

Existen multitud de ejemplos en los que se emplea la síntesis combinatoria para generar colecciones de compuestos potencialmente activos como estrategia preliminar en la búsqueda de nuevos cabezas de serie. A continuación se indican algunos de ellos.

a) Inhibidores de la proteasa del HIV. En la búsqueda de nuevos fármacos útiles contra el SIDA, se han desarrollado colecciones combinatorias de peptidomimùticos (capítulo 16) por analogía con otros inhibidores conocidos de la proteasa vírica. En la figura 7.13 se describe el esquema de síntesis utilizado, así como una serie de compuestos con sus correspondientes rendimientos.



a: R^1R^2NH; **b**: 1. R^2COCl o R^2SO_2Cl o R^2NCO o $OC(OCCl_3)_2$; 2. R^2NH_2; **c**: 1. $SnCl_2$, PhSH, Et_3N; 2. R^3COCl o R^3OCOCl; 3. TFA/H_2O 95:5; **d**: $SnCl_2$, PhSH, Et_3N; **e**: 1. R^3COCl o R^3OCOCl; 2. TFA/H_2O 95:5

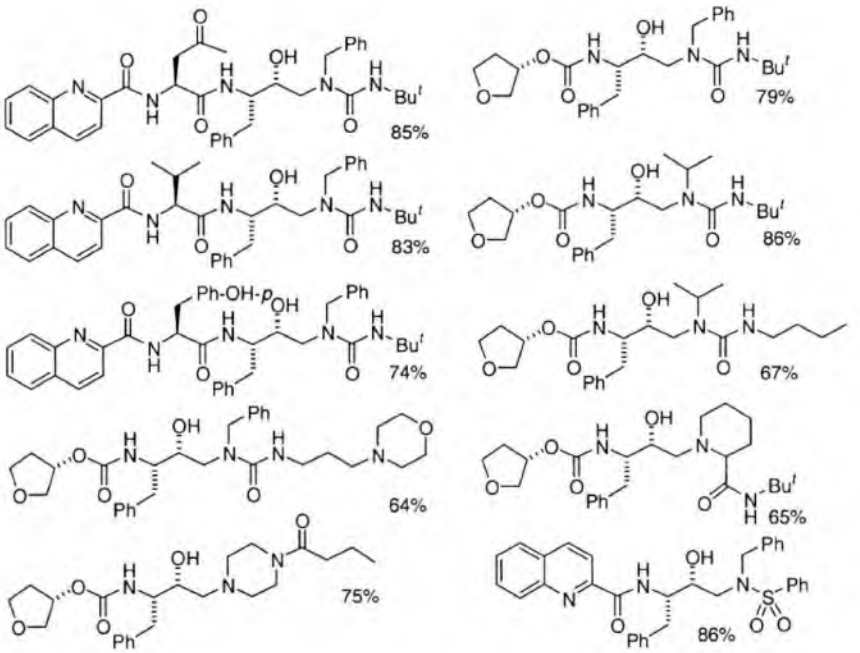


FIGURA 7.13. Esquema de síntesis de una colección de peptidomimùticos y algunos ejemplos concretos con sus rendimientos correspondientes.

b) Benzodiazepinas y derivados. La síntesis de benzodiazepinas en fase sólida fue uno de los primeros ejemplos de la aplicación de los procesos de fase sólida en química combinatoria. A partir de aminoácidos ligados al soporte polimérico (figura 7.14), se sintetizan diversas benzodiazepinas por condensación con iminas obtenidas por métodos clásicos en disolución. Obsùrvese que el desanclaje de la resina se lleva a cabo mediante una reacción de sustitución nucleófila intramolecular.

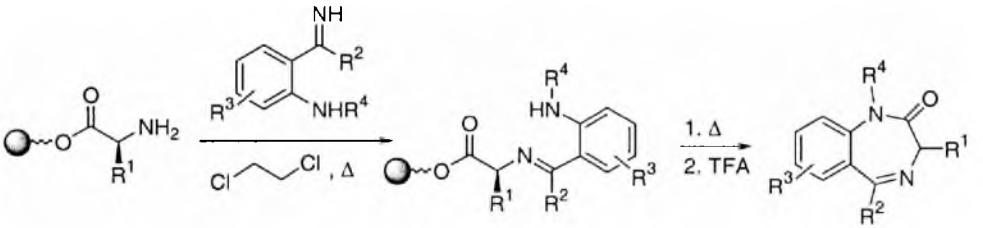


FIGURA 7.14. Síntesis en fase sólida de 1,4-benzodiazepinas.

En una síntesis alternativa más reciente (figura 7.15), se utiliza una reacción de acoplamiento de Stille entre un estannano y diversos cloruros de ácido (capítulo 3, apartado 3.2), lo que permite una enorme diversidad habida cuenta del elevado número de cloruros de ácido comerciales que pueden emplearse (!¡más de quinientos!). Por otra parte, el empleo de un *linker* derivado de un silano permite el desanclaje de las moléculas sintetizadas sin dejar vestigio del grupo funcional utilizado en el proceso de fijación al soporte.

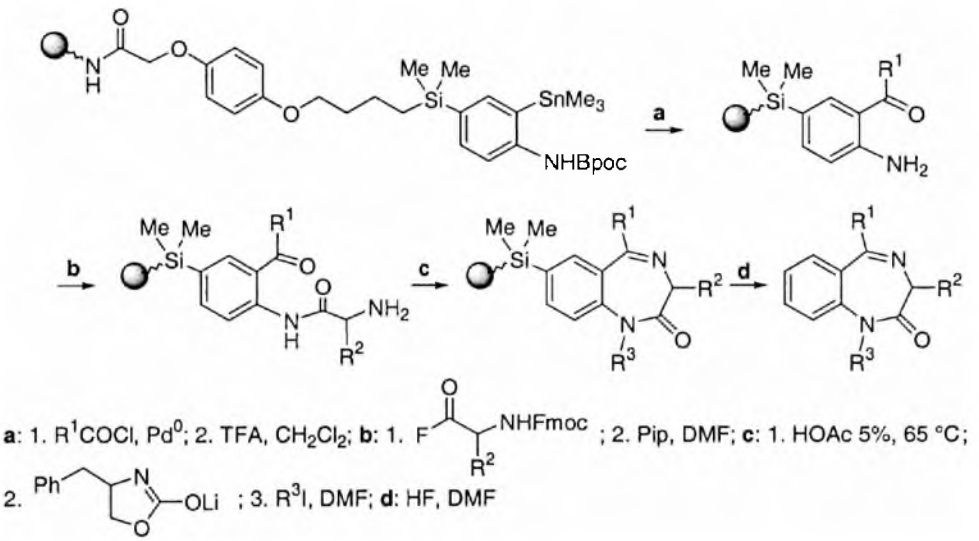


FIGURA 7.15. Síntesis de 1,4-benzodiazepinas por acoplamiento de Stille y un *traceless linker.*

c) Pirrolidinas, análogos del captopril. En una síntesis conceptualmente relacionada con la síntesis de benzodiazepinas indicada en la figura 7.14, a partirdel soporte **1** se construye una colección de pirrolidinas por reacción de cicloadición 1,3-dipolar (apartado 4.3) y desanclaje por hidrólisis. Uno de los miembros de esta colección fue el compuesto **5a** (figura 7.16), que resultó más potente que el propio *captopril,* fármaco tomado como referencia. Es interesante destacar que el diastereómero **5b** resultó prácticamente inactivo.

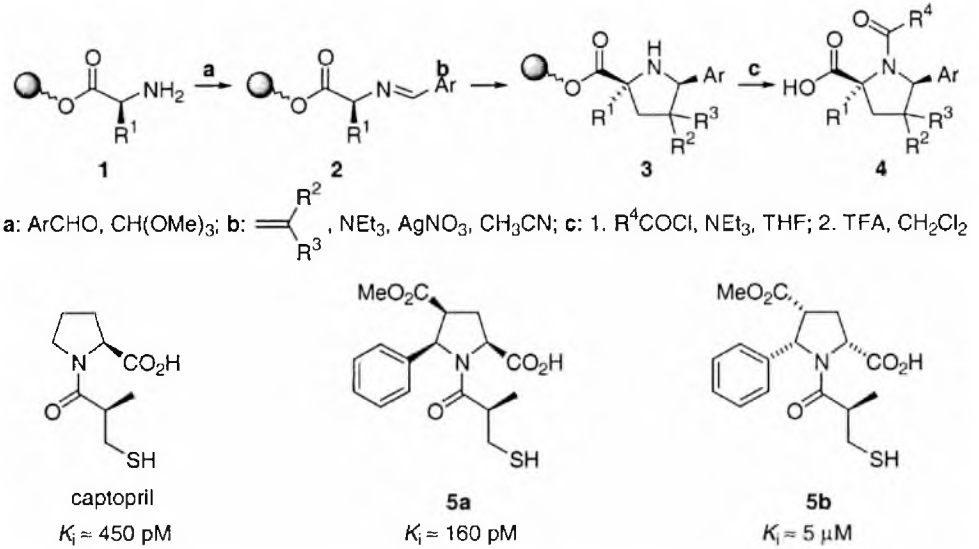


FIGURA 7.16. Síntesis de pirrolidinas mediante una cicloadición 1,3-dipolar.

d) Quinolonas antibacterianas. En el último de los ejemplos que se han mencionado en este apartado se ilustra la preparación de una colección de 36 quinolonas antibacterianas (apartado 6.1) análogas de la *ciprofloxazina*. La colección es el resultado de la combinación de tres sistemas aromáticos con tres aminas primarias y cuatro aminas cíclicas (figura 7.17).

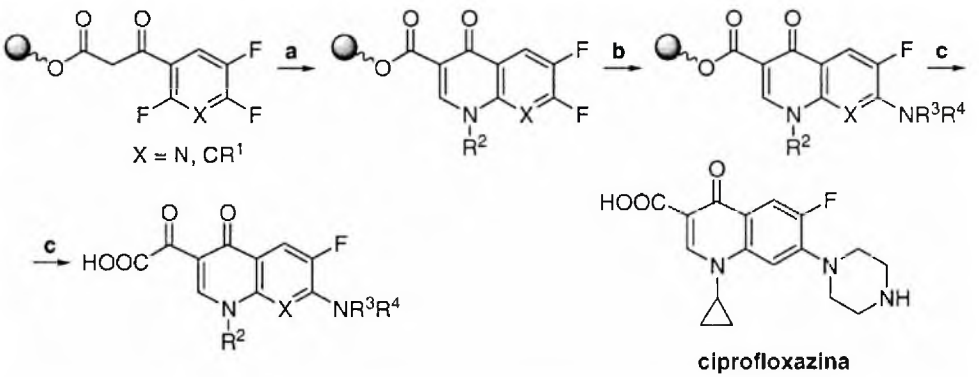


FIGURA 7.17. Colección de quinolonas análogas de ciprofloxazina.

7.4. Automatización de los procesos de síntesis combinatoria

Aunque los objetivos de la síntesis automatizada son diversos, el aumento de la productividad, la mejora de la calidad, el aumento de la precisión y la liberación del personal técnico de tareas tediosas y repetitivas constituyen algunos de los más evidentes. Como es lógico, los procesos de automatización son tanto más eficaces cuanto menores sean las variables a considerar en el proceso sintético. Por esta razón, tanto la síntesis de oligonucleótidos como la de oligopéptidos, en las que se suelen llevar a cabo un número relativamente reducido de transformaciones químicas en condiciones de reacción bien establecidas, han experimentado un notable avance en la automatización durante los últimos años. Lo que se ha venido en llamar "síntesis de moléculas pequeñas", apartado en el que se incluyen la mayor parte de las moléculas con potencial utilidad terapéutica, plantea una serie de problemas que hacen especialmente difícil su automatización. El principal, quizás, es la falta de uniformidad en los procesos químicos requeridos para la síntesis de muchas de dichas moléculas, así como la necesidad de optimizar muchas de las transformaciones, de las que no existen demasiados precedentes en fase sólida. No obstante, aunque queda mucho camino por recorrer, se han diseñado y comercializado algunos sistemas integrados que permiten la automatización de, en principio, cualquier proceso de síntesis en fase sólida. Uno de los más conocidos hasta el presente es el llamado Diversomer® (bajo patente de Parke-Davies), un sistema integrado de robótica controlado mediante un ordenador central que permite llevar a cabo, en un sistema de microviales, hasta cuarenta procesos en fase sólida de forma simultánea.

7.5. Química combinatoria en disolución: el problema de la purificación de las mezclas

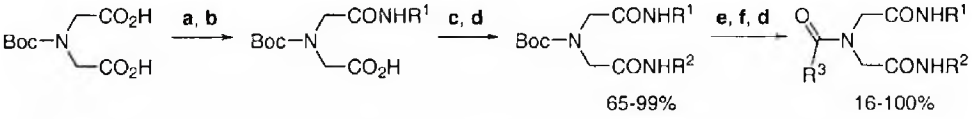
Aunque existen muchas diferencias entre los métodos en disolución y en fase sólida, las más notables son las relacionadas con la presencia del soporte sólido. Así, en una síntesis en fase sólida, el soporte debe considerarse como un grupo protector que ha de conservarse a lo largo de toda la síntesis. Por otra parte, dado que los productos de la reacción quedan unidos al soporte, su purificación suele ser más fácil, ya que puede llevarse a cabo por simple filtración. En la síntesis en disolución, en cambio, el exceso de reactivos no siempre es sencillo de eliminar, si bien existen algunas excepciones. Así, por ejemplo, puede utilizarse un exceso de reactivos cuando éstos son volátiles o pueden separarse de los productos de reacción por extracción o por lavados ácido-base. Además, la diferencia de solubilidad entre los miembros de una serie a menudo complica su aislamiento. Hasta la fecha, los ejemplos de colecciones combinatorias en disolución son escasos, aunque es de esperar un crecimiento continuo en este campo.

Se ha desarrollado una metodología alternativa que combina las ventajas del empleo

de la fase sólida y los métodos en disolución. En este contexto, destaca la utilización de reactivos sobre soporte sólido, el empleo de soportes poliméricos solubles en disolventes orgánicos y las resinas de captura (o secuestrantes).

A) Síntesis de una colección de triamidas en disolución

En la figura 7.18 se presenta una nueva estrategia para la síntesis en disolución de triamidas sin la necesidad de utilizar grupos protectores. Se consiguen purezas mayores del 90%, aunque los rendimientos finales varían del 16 al 100%.



a: EDCI, R^1NH_2; **b**: 10% HCl, NaCl, Na_2SO_4; **c**: PyBOP, $^iPr_2NEt$, R^2NH_2; **d**: 10% HCl, NaCl, $NaHCO_3$; **e**: 4N HCl/dioxano, conc.; **f**: R^3CO_2H, PyBOP, $^iPr_2NEt$.

FIGURA 7.18. Síntesis de uno colección de triamidas en disolución.

La purificación de cada intermedio y la separación del exceso de reactivos puede llevarse a cabo fácilmente por lavados ácido-base.

B) Síntesis de etilenos tetrasustituidos vía resina de captura

Con esta técnica se prepararon etilenos tetrasustituidos (figura 7.19), entre los que se incluyen un derivado del *tamoxifeno*, con rendimientos elevados (75-95% antes de la purificación por cromatografía). El acoplamiento de los bis(boril)alquenos **A** con un haluro de arilo conduce a una mezcla de los borilalquenos **C** contaminados con cantidades variables de la olefina tetrasustituida **B**. El tratamiento de esta mezcla con un yoduro de arilo unido a una resina Rink, en presencia del catalizador que ya se encontraba en la mezcla de reacción, permitió la *captura* del borilalqueno **C** mediante una reacción de Suzuki y su posterior transformación funcional.

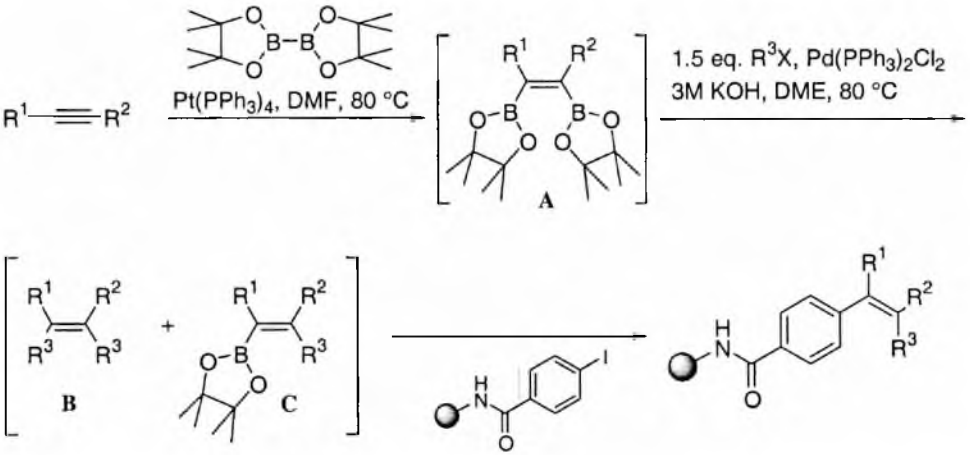


FIGURA 7.19. Síntesis de etilenos tetrasustituidos mediante el empleo de una resina secuestrante.

Esta metodología proporciona tetrafeniletilenos con rendimientos que oscilan entre el 75 y el 95% despuùs del desanclaje con ácido trifluoroacùtico.

C) Reactivos sobre soportes poliméricos

El EDCI [clorhidrato de l-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida] anclado sobre una resina divinilbenceno-poliestireno clorometilado (figura 7.20) se ha utilizando para la preparación de diversas amidas primarias y secundarias con rendimientos que oscilan entre el 72 y el 100%.

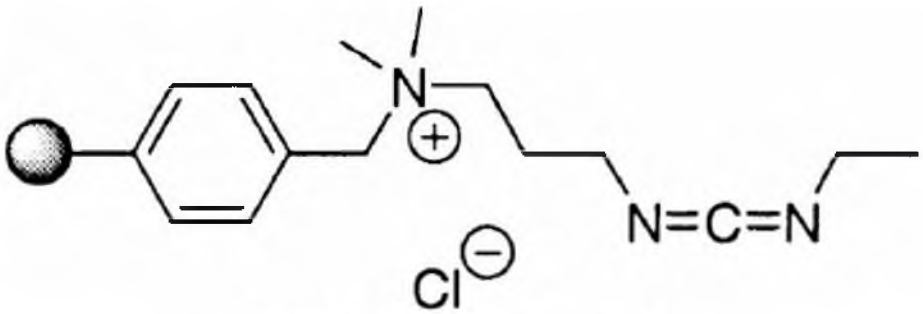


FIGURA 7.20. EDCI anclado sobre soporte sólido.

Los subproductos de la reacción quedan anclados al polímero, con lo que el producto deseado puede aislarse por filtración.

D) Síntesis combinatoria en fase líquida con reactivos de estaño fluorados

El interés de esta estrategia radica en las características de estos reactivos de estaño, que mantienen su reactividad pero carecen de algunos de sus mayores inconvenientes, como su toxicidad y la dificultad de separación y eliminación. Un ejemplo de la utilización de estos reactivos se encuentra en el acoplamiento de Stille indicado en la figura 7.21. La reacción puede llevarse a cabo a escala preparativay el haluro de estaño que se forma como producto secundario puede eliminarse fácilmente por extracción con disolventes fluorados.

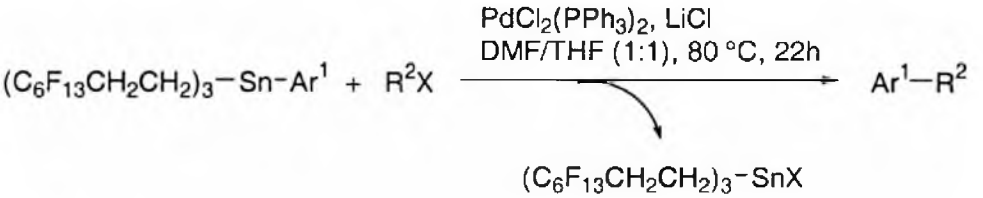


FIGURA 7.21. Acoplamiento de Stille con reactivos de estaño fluorados.

PARTE II

SÍNTESIS DE FÁRMACOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS

8
Fármacos y quiralidad

La quiralidad es una propiedad intrínsecamente vinculada al desarrollo y a la evolución de los seres vivos. Este hecho determina que la interacción de diversos compuestos, los fármacos entre ellos, con moléculas poseedoras de cierta asimetría, origine diferentes respuestas para cada uno de los posibles isómeros y, más concretamente, de los enantiómeros del compuesto. Como consecuencia de ello, el mercado de compuestos quirales ha experimentado un crecimiento en los últimos años cifrado en torno a un 14% anual. La industria farmacéutica es responsable del 81% de este fuerte crecimiento, siendo el 19% restante atribuible a la industria agroquí-mica y a la de aromas y perfumes. Las previsiones indican que este ritmo se va a mantener durante los próximos años. En este capítulo se justifica la importancia del uso terapéutico de compuestos enantioméricamente puros.

8.1. Quiralidad

Se dice que una molécula es *quiral* cuando no es superponible con su imagen especular. Ésta es la condición necesaria y suficiente para que exista *quiralidad*, la propiedad de un objeto de ser distinto de su imagen especular. Los pares de moléculas que cumplen esta condición se denominan *enantiómeros*. Los enantiómeros, estereoisómeros con el nivel más alto de similitud, se suelen identificar por la notación de la *configuración absoluta*, según las reglas de Cahn-Ingold-Prelog, de sus *elementos estereogénicos* responsables del fenómeno. Estos elementos en los que se basa la asimetría de la molécula, su quiralidad, pueden ser tanto centros como ejes o planos estereogénicos, aunque la presencia de los primeros resulta mucho más frecuente que la de los demás (figura 8.1).

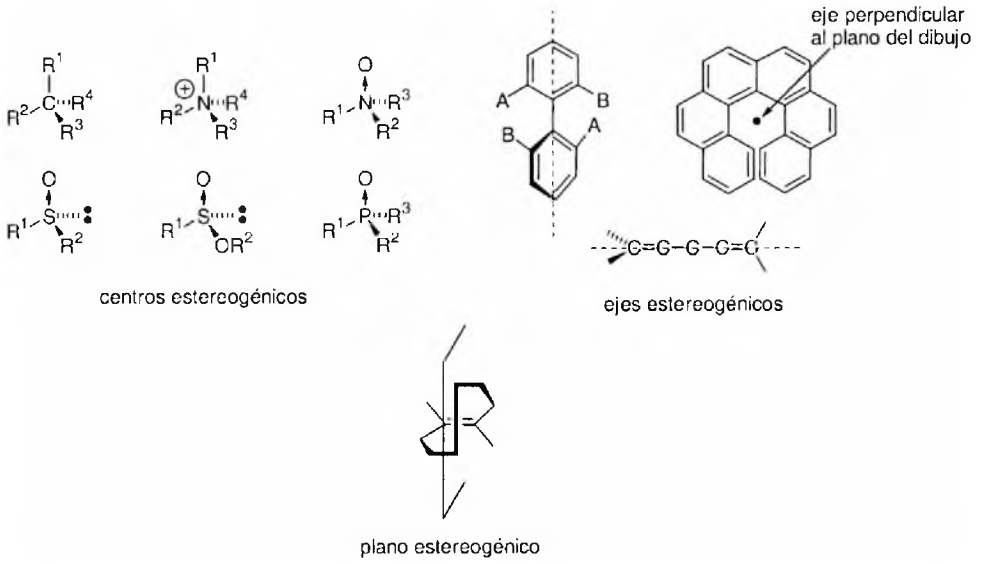


FIGURA 8.1. Ejemplos de estructuras con centros, ejes y planos estereogénicos.

Por razones históricas, se mantiene la notación D/L para designar la configuración de centros estereogénicos en a-aminoácidos y azúcares. En aminoácidos, la configuración L indica que el grupo amino se sitúa a la izquierda en la proyección de Fischer de la estructura, dejando el grupo carboxilato en la parte superior de la representación, tal como se muestra en la figura 8.2. Para los azúcares, la notación D indica la posición del grupo hidroxilo unido al centro estereogùnico más alejado de la función principal.

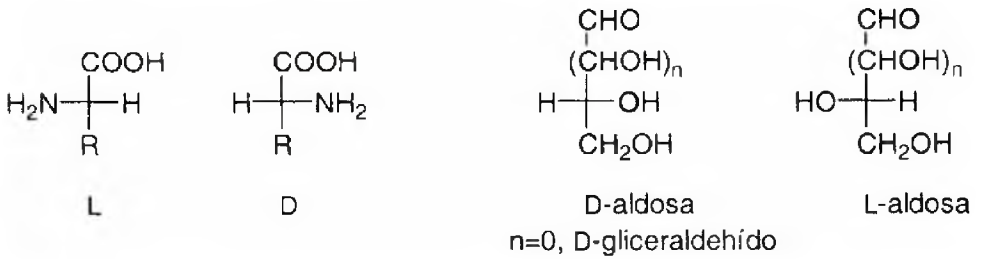


FIGURA 8.2. Notación D/L para la configuración de centros estereogénicos en a-aminoácidos y azúcares.

Dado que la mayor parte de las propiedades de la materia son escalares (invariables respecto a la reflexión), los enantiómeros son indistinguibles en muchos aspectos. Así, presentan la misma solubilidad, polaridad, densidad, índice de refracción, espectros de IR, Raman, UV o RMN. Únicamente para aquellas propiedades, como la rotación óptica,

la dispersión óptica rotatoria o el dicroísmo circular (propiedades quirópticas), cuyo signo, aunque no su magnitud, es dependiente de la reflexión, los enantiómeros se manifiestan distintos. Es por ello que en ocasiones, sobre todo cuando en moléculas complejas existen diversos elementos estereogénicos, se mantiene la notación *d*,+ / *l*,– para designar a los enantiómeros según el signo de su rotación óptica, aunque hay que tener en cuenta que este signo no guarda ninguna relación con la notación de la configuración absoluta y es preferible no usarlo cuando ésta se conoce. La capacidad de rotación del plano de la luz polarizada, que se ha dado en llamar *rotación óptica*, pese a ser una de las propiedades macroscópicas que permite diferenciar enantiómeros, no es universal. Existen enantiómeros para los que esta propiedad es nula. Más aún, su valor e incluso su signo puede verse afectado por factores como la longitud de onda o la temperatura a la que se realiza la determinación, así como el disolvente o incluso la concentración de la disolución utilizada.

Una mezcla equimolecular de cada enantiómero se denomina *racémico* o *mezcla racémica* y carece de actividad óptica. En una mezcla de enantiómeros en la que predomina uno de ellos, se define el *exceso enantiomérico (ee)* como el porcentaje de exceso de un enantiómero sobre la mezcla racémica (ecuación 8.1):

$$ee = \frac{|R - S|}{R + S} 100 = |\%R - \%S| \qquad [8.1]$$

donde |*R* - 5| es el valor absoluto de la diferencia entre la cantidad de isómero *R* e isómero *S*y|%R– %S| es el valor absoluto de la diferencia de porcentajes entre el isómero *R* y el *S*.

Además de las propiedades quirópticas, otras técnicas permiten la diferenciación de los enantiómeros. Todas se basan en someter a un entorno quiral la mezcla de enantiómeros a estudiar. Éste suele estar originado por la presencia de un compuesto quiral no racémico, el *selector quiral*, aunque la denominación del mismo varía un tanto según la técnica considerada. En presencia de esta entidad, se produce la interacción con los enantiómeros generándose adsorbatos diastereo-méricos transitorios de distinta estabilidad. Finalmente, el distinto grado de asociación origina la diferenciación de los enantiómeros. Así, pueden separarse enantiómeros mediante técnicas cromatográficas o relacionadas, siempre que se encuentre presente el selector quiral durante el proceso y también puede ponerse de manifiesto la presencia de enantiómeros por RMN, entre otras técnicas. La distinta asociación con entidades quirales es también la causa de las diferencias farmacológicas que se observan entre los enantiómeros de un determinado fármaco quiral. En este caso, el entorno quiral lo proporcionan biomoléculas como las proteínas o los ácidos nucleicos.

8.2. Origen de la quiralidad en la naturaleza

El *principio de la paridad* sostiene que las dos posibles versiones de un proceso u objeto quiral deben encontrarse en la naturaleza con igual probabilidad. No obs tante, la *paridad* resulta *violada* en numerosas ocasiones y, así, algunos biopolíme-ros clave en el desarrollo y el mantenimiento de la vida, como las proteínas y los ácidos nucleicos, son homoquirales (existe sólo uno de los enantiómeros posibles).

En diversos procesos, como la emisión de partículas β a partir de determinados núclidos y en determinadas condiciones (presencia de campos magnéticos, etc.), se produce una violación de la paridad a escala subatómica. Existen diversas teorías que relacionan estos fenómenos, que se producen al nivel de partículas elementales, con la homoquiralidad observada en las biomoléculas. Así, los electrones involucrados en la emisión β se encuentran polarizados y pueden inducir la emisión de fotones circularmente polarizados. Éstos, a su vez, pueden ser absorbidos por la materia orgánica induciendo reacciones de síntesis o degradación estereo-selectiva, es decir, de un estereoisómero en particular. Sin embargo, aunque se han estudiado procesos susceptibles de actuar estereoselectivamente en presencia de luz polarizada circularmente, los resultados de que se dispone hasta el momento no parecen concluyentes.

Dada la evidente violación de la paridad en las biomoléculas, se puede pensar que ésta sea el resultado de ligeras diferencias de estabilidad o probabilidad en determinadas reacciones relacionadas con estos compuestos. Basándose en esto, se propuso el concepto de *Diferencia Energùtica Responsable de la Violación de la Paridad* entre enantiómeros (*Parity Violating Energy Difference*, PVED). Este concepto resulta más comprensible cuando se considera que, estrictamente, para que dos estructuras sean verdaderos enantiómeros de energía equivalente, no basta con que sean imágenes especulares el uno del otro, sino que uno de ellos debería estar constituido por antimateria. Como los enantiómeros con los que se trata están constituidos exclusivamente por materia, es razonable que pueda existir una pequeña diferencia de energía entre ellos; esta energía es la PVED. En este sentido, se han orientado numerosos estudios a la determinación de la magnitud de esta diferencia energética. Así, aplicados al gliceraldehído en su forma hidratada, los cálculos predicen la mayor estabilidad de la forma D, la natural, y los valores de PVED son del orden de 0,5-2,6 x 10-13 $Jmol^{-1}$.

No obstante, estas pequeñas diferencias de estabilidad no serían suficientes para asegurar los elevadísimos excesos enantioméricos presentes en la naturaleza. Es probable que, además de los procesos en los que se viola la paridad elemental, fuera necesario algún tipo de amplificación. Fenómenos tales como la cristalización de los enantiómeros por separado, que se produce con ciertos racematos, o determinados procesos autocatalíticos hubieran podido ser determinantes en el origen de la quiralidad. Un

ejemplo de este tipo de reacciones en las que se produce un incremento del *exceso enantiomérico* se muestra en la figura 8.3. Así, la adición enan-tioselectiva de dietilzinc al benzaldehído catalizada por (–)-3-*exo*(dimetilami-no)borneol [(–)-DAIB] de solamente un 15% ee, conduce al correspondiente alcohol secundario con un 98% ee. La explicación radica en que, aunque el catalizador de la reacción es un complejo monomérico Zn-DAIB, las especies más estables ter-modinámicamente son los correspondientes dímeros. De entre éstos, el dímero *meso,* formado por la asociación de dos complejos Zn-DAIB de configuraciones opuestas, es el más estable. En consecuencia, el exceso enantiomérico de la especie mono-mérica *remanente en disolución* será mayor que el inicial, ya que el enantiómero minoritario queda "atrapado", predominantemente, en forma de los correspon-dientes dímeros.

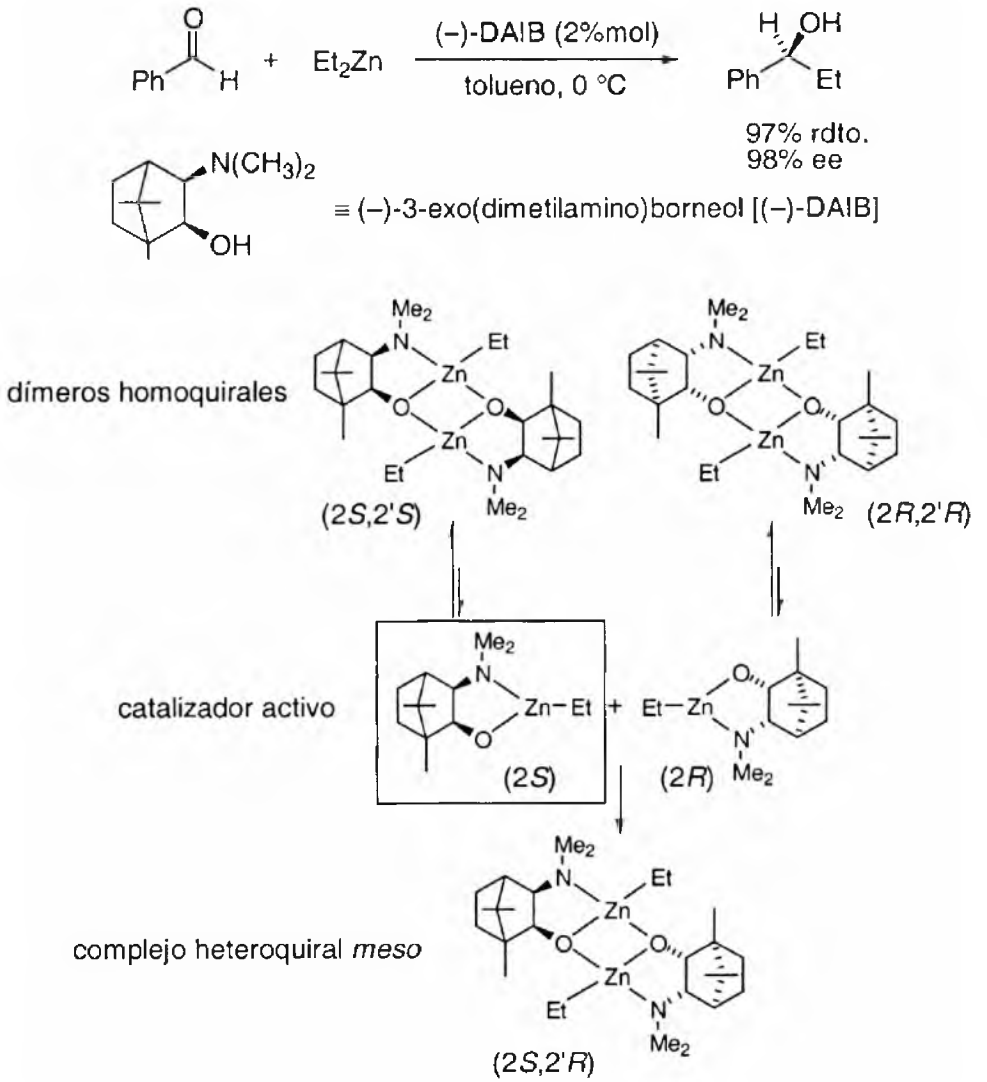


FIGURA 8.3. Proceso de amplificación autocatalítico

8.3. Importancia de la quiralidad en terapéutica

Tanto las proteínas como los ácidos nucleicos son quirales en virtud de los aminoácidos y carbohidratos que contienen. Por lo tanto, son potencialmente capaces de interaccionar de forma selectiva con los enantiómeros de un compuesto quiral. Este

hecho origina situaciones diversas y consecuencias de distinta repercusión al utilizar fármacos racémicos con fines terapéuticos.

Así, los dos enantiómeros pueden presentar la misma actividad terapéutica pero en distinto grado. Puede darse el caso de que ambos enantiómeros sean igualmente activos, como ocurre con el antiarrítmico *flecainida* (figura 8.4), o que la actividad resida únicamente en uno de ellos, como es el caso de la L-*α-metildopa* que se utiliza como antihipertensivo. No obstante, la situación más general es la que se ejemplifica en el bloqueador β-adrenùrgico *propranolol*, en la que uno de los enantió-meros (el denominado eutómero) es más activo que el otro (el distómero). En estos casos, se define el denominado cociente eudísmico (Eudismic Ratio, ER) como larelación de actividades de ambos enantiómeros.

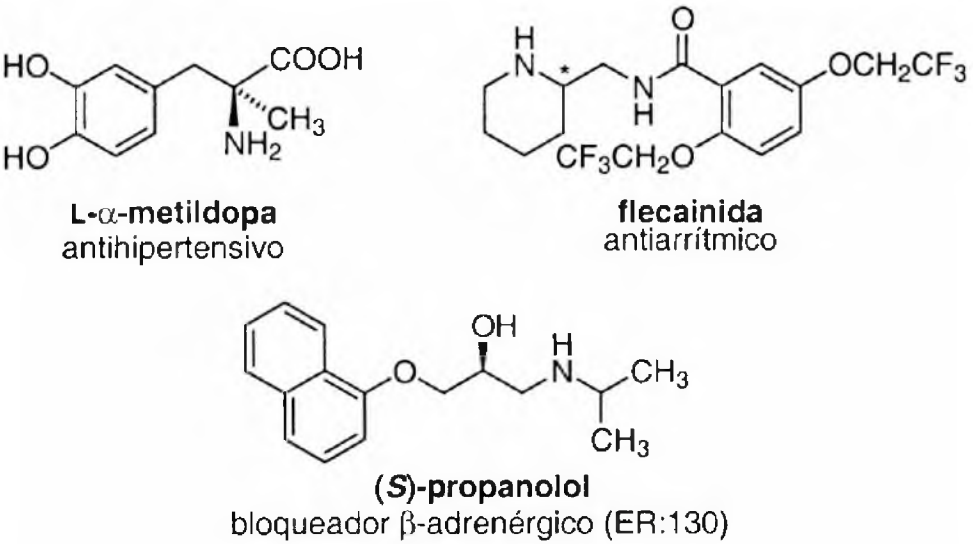


FIGURA 8.4. Estructuras de fármacos con distinto grado de estereoselectividad farmacodinámica.

Aunque es una situación menos frecuente, también puede darse el caso de fármacos cuyos enantiómeros presenten actividades de distinto carácter. Es lo que se denomina *efecto dual* En ocasiones, ambas actividades pueden resultar de utilidad en la aplicación del fármaco. Este sería el caso de la *indacrinona* (figura 8.5), compuesto cuyo enantiómero *R* es diurético, mientras que el *S* es uricosúrico. Dado que muchos diuréticos, como ocurre en la *R*-indacrinona, producen retención de ácido úrico como efecto secundario, la asociación con la *S*-indacrinona habría de permitir compensar este efecto. Por otra parte, también puede darse el caso de que no sea conveniente la asociación de las actividades presentes en ambos enantiómeros. Así, no parece muy

conveniente que un antitusivo presente efecto narcótico, como ocurriría en caso de administrar *propoxifeno* racémico.

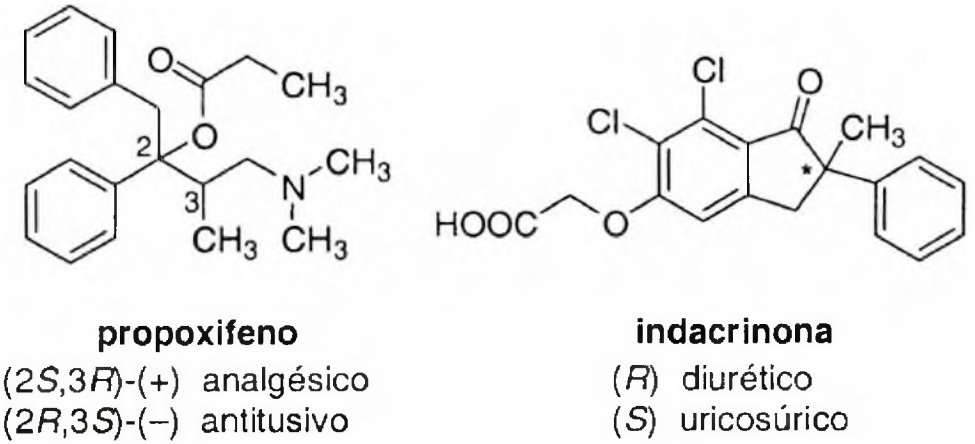


FIGURA 8.5. Fármacos que presentan efecto dual.

En ocasiones, pueden presentarse problemas de toxicidad o de efectos secundarios indeseables asociados a uno de los dos enantiómeros, efectos que pueden estar ocasionados por el propio compuesto o por un metabolito del mismo. Así, la *ketamina* (figura 8.6) es un anestùsico general utilizado como racémico a cuyo dis-tómero, el enantiómero de configuración *R*, se le atribuyen las alucinaciones y la agitación que se producen en ocasiones en el proceso de recuperación del paciente. La *selegilina* es un inhibidor selectivo del enzima MAO-B que se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Desgraciadamente, el enantiómero *S* se metaboliza por desalquilación originando el estimulante *metanfetamina*, responsable del efecto secundario del fármaco.

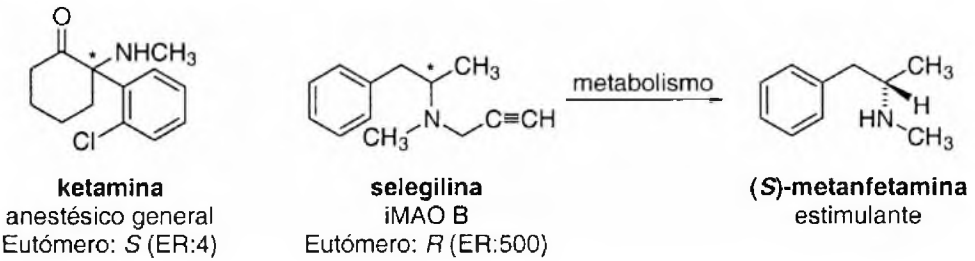


FIGURA 8.6. Fármacos en los que uno de los enantiómeros presenta efectos tóxicos o no deseables.

Muchas de las diferencias entre enantiómeros se producen en procesos que no están directamente ligados a su actividad, sino a los denominados *procesos farmacocinéticos*,

que tienen que ver con la *absorción*, la *distribución* del fármaco en el organismo, su *metabolización* y su *eliminación*. Estas diferencias serán más acusadas cuando en el proceso intervengan proteínas. Así, el proceso de difusión pasiva a través de las membranas, en el que se basa en gran medida la absorción de fármacos, no suele originar grandes diferencias entre enantiómeros, aunque los fos-folípidos que constituyan las membranas sean quirales. No obstante, la absorción del fármaco puede llevarse a cabo con el concurso de proteínas transportadoras y, en este caso, es muy probable que se produzcan diferencias. Lo mismo ocurre durante el proceso de distribución del fármaco. En mayor o menor medida, dependiendo de su grado de lipofilia, las moléculas del fármaco viajan en el organismo ligadas a proteínas plasmáticas y, nuevamente, esta interacción puede ser enan-tioselectiva. Este es el caso de la *warfarina* (figura 8.7) un anticoagulante cuyo eutómero (*S*) se liga más extensamente a las proteínas plasmáticas que el distómero *(R)*. Este hecho hace que la diferencia de actividad entre ambos se reduzca, ya que sólo la parte libre del fármaco es capaz de acceder a los tejidos y llevar a cabo su acción.

En cuanto al *metabolismo* de fármacos, comprende todas aquellas reacciones enzimáticas cuya finalidad consiste en incrementar la hidrofilia de la molécula facilitando así su eliminación. En este caso, las diferencias entre enantiómeros pueden ser notables. Así, puede metabolizarse uno de los enantiómeros del fármaco con mayor rapidez que el otro, eliminándose antes uno de ellos o generándose más rápidamente el efecto tóxico si el metabolito lo es. Tal es el caso del anestésico local *prilocaína* (figura 8.8), cuyo distómero (*R*) origina el metabolito tóxico *o-toluidina* más rápidamente que el eutómero *(S)*. En otras ocasiones, cada uno de los enantiómeros sigue un camino metabólico distinto (figura 8.7), que conduce en última instancia a la eliminación preferente de uno de ellos.

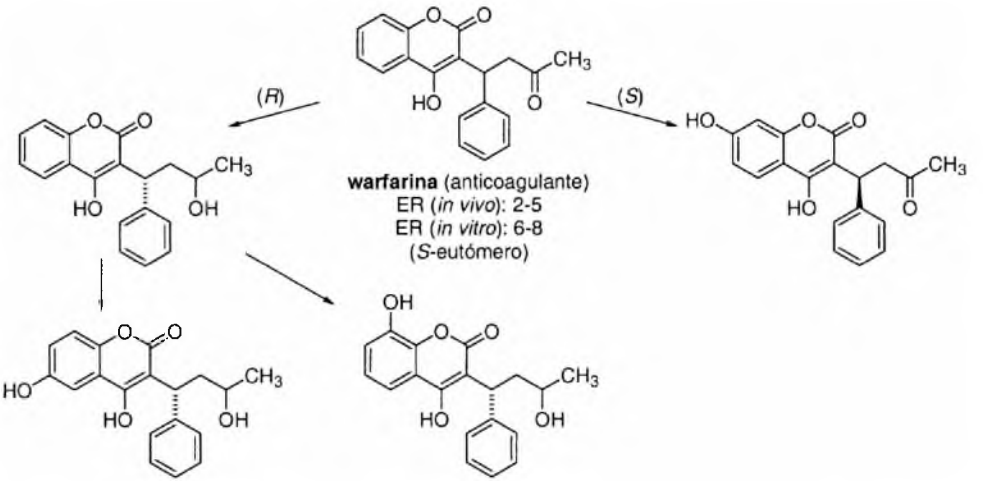


FIGURA 8.7. Metabolismo selectivo de los enantiómeros del anticoagulante warfarina.

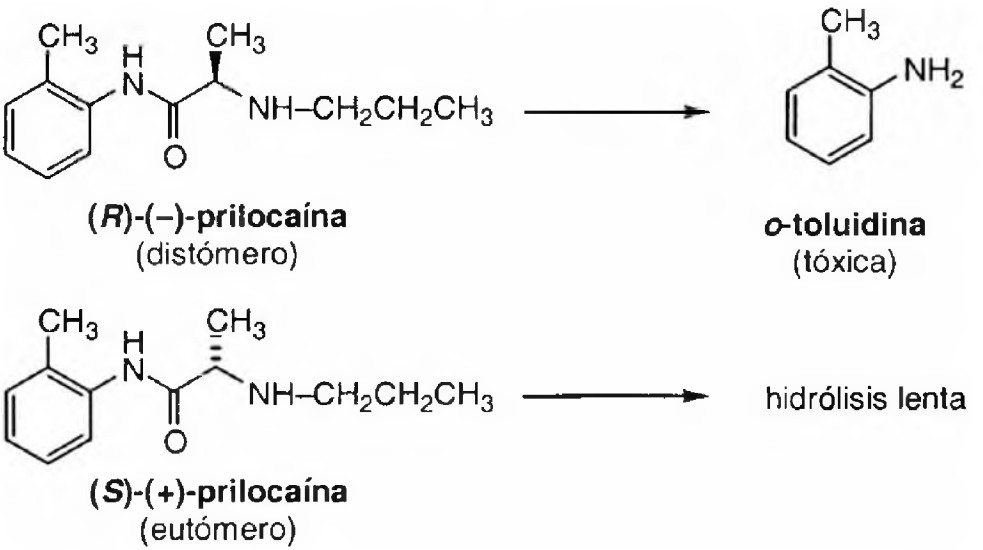


FIGURA 8.8. Hidrólisis metabólica del anestùsico local prilocaína.

Otros fenómenos interesantes relacionados con el metabolismo son las *inversiones metabólicas* y las *racemizaciones*. El primer caso se encuentra ampliamente estudiado para los *ácidos 2-arilpropiónicos* de actividad antiinflamatoria (figura 8.9). El isómero *S* de estos compuestos es el eutómero, pero el distómero (*R*) experimenta una inversión que lo convierte en el primero. Lejos de lo que a primera vista se podría pensar, esta

conversión no resulta conveniente, ya que, por una parte, la extensión de la misma es función tanto del fármaco concreto de que se trate como de la capacidad enzimática del propio individuo. Por otra parte, el acilo activado por unión al coenzima A, intermedio en el proceso, puede incorpo rarse en la síntesis de lípidos produciùndose una acumulación incontrolada de fármaco en el tejido adiposo.

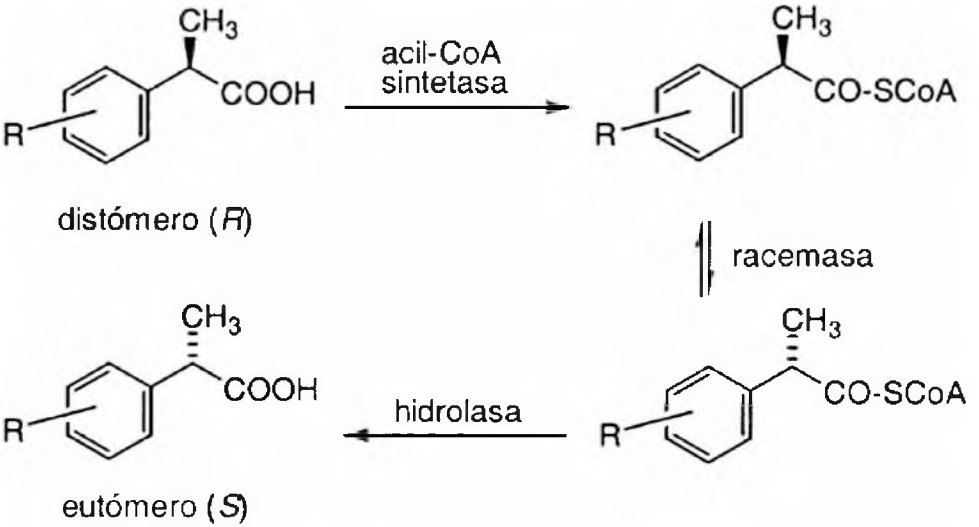
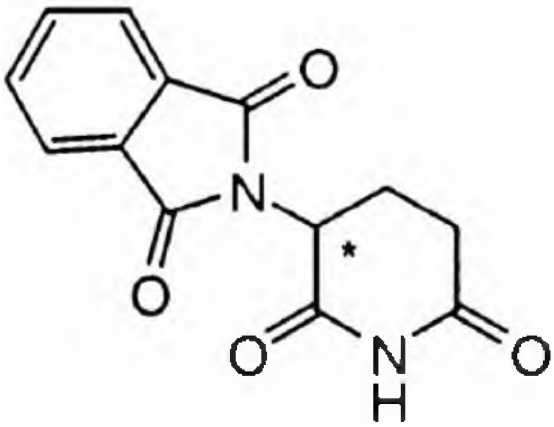


FIGURA 8.9. Inversión metobólica en los ácidos 2-orilpropiónicos antiinflamatorios.

Diversos compuestos enantioméricamente puros pueden racemizarse en condiciones fisiológicas. En estos casos, a pesar de las posibles diferencias de actividad, toxicidad o efectos secundarios, resulta ineficaz la utilización del eutómero aislado. Tal es el caso de la *talidomida* (figura 8.10), fármaco que en los años sesenta puso en evidencia el problema que podía llevar asociado el uso de fármacos racémicos. Así, aunque el efecto teratógeno se atribuye al distómero (*S*) de este fármaco, se ha podido comprobar que a pH 7,4 y 37 Â°C cualquiera de los enantiómeros se racemiza en 2,5 horas.



(*R*): sedante
(*S*): teratógeno

FIGURA 8.10. Talidomida.

8.4. Fármacos racémicos frente a fármacos enantioméricamente puros

Todas las moléculas quirales candidatas a convertirse en fármacos se ensayan inicialmente como racémicos en modelos animales o en ensayos *in vitro*. Si no aparece la actividad deseada, la molécula queda descartada como posible fármaco. Porel contrario, si el compuesto presenta actividad, hay que decidir si el candidato a fármaco debe ser el racémico o uno de los enantiómeros. Esta decisión no siempre es fácil y debe tomarse en las primeras etapas del desarrollo, dado que tanto la farmacocinética como el metabolismo enantioselectivos son más una regla que una excepción, y que el desarrollo de un enantiómero único conlleva una serie de requerimientos técnicos particulares.

En general, será preferible desarrollar un solo enantiómero cuando la actividad farmacológica resida principalmente en uno de ellos o bien si el distómero es tóxico o el fármaco tiene un bajo *índice terapéutico*, es decir, que el nivel plasmático terapéutico y el tóxico son relativamente próximos. Esto es así siempre y cuando no se produzca una racemización metabólica. Por el contrario, sería justificable desarrollar el racémico cuando exista, aunque sea poco frecuente, una actividad sinérgica o aditiva entre ambos enantiómeros o se trate de un compuesto de índice terapéutico elevado con nula toxicidad asociada al distómero. También puede resultar ventajoso el desarrollo del

racémico desde el punto de vista galénico, debido a las propiedades fisicoquímicas de éste en relación con las del enantiómero (solubilidad, facilidad de formulación, etc.). Por otra parte, la novedad del fármaco respecto a la aplicación terapéutica que se busca, o bien en caso de que esté indicado para enfermedades de pronóstico grave, puede justificar el desarrollo de un racémico que alcanzará más rápidamente la comercialización que un enantiómero único.

Así pues, para decidir entre el racémico o el eutómero, habrá que considerar no sólo las similitudes o diferencias entre enantiómeros desde el punto de vista farmacológico, de toxicidad o farmacocinético. Habrá que tener en cuenta también factores como la posibilidad de inversión quiral o racemización en el organismo, así como factores técnicos como la necesidad de disponer de ensayos capaces de discriminar entre ambos enantiómeros o la posibilidad de producción de uno solo de ellos.

8.5. Reglamentación actual de la utilización terapéutica de mezclas de isómeros

Las múltiples diferencias en cuanto a disponibilidad, actividad o toxicidad entre estereoisómeros, tanto enantiómeros como diastereómeros, han hecho que, desde el punto de vista científico, estas especies se consideren como compuestos distintos y su combinación sea equivalente a una mezcla. A partir de ahí, se crea la necesidad de reflejar este hecho en las reglamentaciones que rigen el registro de fármacos por parte de los organismos con competencias en el tema. Así, tanto la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos (1987) como el Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP) en la Unión Europea (1989), entre otros (por ejemplo, organismos de Japón, Canadá, Australia y Finlandia), desarrollaron normativas en este sentido. En general, aunque con ligeras diferencias, ambos organismos tienden a solicitar información más detallada sobre el perfil farmacodiná-mico y farmacocinético de los enantiómeros por separado. Así, mientras que la CPMP considera el enantiómero no deseado como una impureza y, por tanto, sujeto a las especificaciones propias de éstas (caracterización, contenido, etc.), para la FDA los diastereómeros se consideran claramente como tales, pero no se define la consideración que debe darse al enantiómero no deseado. No obstante, todas las normativas de los diferentes entes reguladores expresan su preferencia por el desarrollo de enantiómeros únicos. A menudo, esta preferencia es el resultado de la claridad asociada al estudio de un único enantiómero más que a los problemas terapéuticos asociados al uso de racémicos. En cualquier caso, es el fabricante el que debe decidir si desarrolla un enantiómero o el racémico, siempre basándose en datos experimentales referentes a la calidad, seguridad, eficacia y relación riesgo/beneficio del fármaco en cuestión.

Aunque no existe una armonización de las diferentes normativas, recientemente son muchos los países que han adoptado las directrices europeas para el registro de fármacos.

Las normas que hacen referencia a los enantiómeros de fármacos se recogen en el Volumen III de las *Rules Goveming Medicinal Products in the European Community*, que lleva por título *Guidelines on Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products for Human Use*. En el apartado *Investigation of Chiral Active Substances* (CPMP/III/3501/91) se consideran los distintos aspectos a tener en cuenta en el desarrollo de fármacos, desde los puramente químicos o farmacùuticos hasta los farmacológicos. Entre los primeros se consideran cuestiones tales como la caracterización de la configuración. Si el producto procede sintéticamente de un precursor que ya posee el centro estereogénico, se debe comprobar su mantenimiento durante el proceso sintético. Si el compuesto procede de un proceso de separación, ùste debe detallarse con profundidad. Incluso cuando no haya sido posible obtener un solo enantiómero deben explicarse las razones del fracaso.

La calidad del principio activo quiral también se tiene en cuenta. Así, deben controlarse los límites de impurezas, considerando que el enantiómero no deseado es una más de éstas. En caso de tratarse de una mezcla racémica, hay que comprobar que lo es y que no se ha producido un enriquecimiento accidental en uno de los enantiómeros durante el proceso de obtención. Estos controles deben realizarse tanto para el principio activo como para el producto terminado.

En cuanto a los aspectos farmacológicos, deben realizarse ensayos tanto sobre el enantiómero activo como sobre el racémico. Los resultados servirán para justificar la decisión de desarrollar uno u otro. Así, hay que llevar a cabo el estudio enan-tioselectivo de los metabolitos. Si se demuestra que existe interconversión de ambos *in vivo* y que ésta es más rápida que los procesos de distribución y eliminación, queda justificado el desarrollo de la mezcla racémica. también las consideraciones riesgo/beneficio son importantes a la hora de decidir sobre el desarrollo de fármacos quirales, aunque el que surjan problemas en el escalado de la fabricación puede justificar el desarrollo de un racémico frente al de un enantiómero único.

8.6. Mùtodos analíticos para la determinación del exceso enantiomérico

Las técnicas de análisis enantioselectivo, que permiten el control de la presencia de enantiómeros y su dosificación, facilitaron el desarrollo de las regla mentaciones sanitarias sobre el registro y comercialización de fármacos quirales, tal como se ha comentado en el apartado anterior. Estas técnicas resultan imprescindibles para llevar a cabo los controles exigidos en las reglamentaciones vigentes.

Se van a considerar técnicas enantioselectivas únicamente los denominados *métodos directos*, en los que se lleva a cabo la cuantificación directa de los enantiómeros, en contraposición con los *métodos indirectos*, en los que se cuantifican los derivados diastereoméricos de éstos. Dado que los diastereómeros son compuestos con propiedades

físicas distintas, los mùtodos utilizados en su cuantificación no presentan ningún tipo de particularidad.

Existen diversas técnicas de análisis enantioselectivo que suelen clasificarse según requieran o no la separación previa de los enantiómeros a analizar. La técnica más clásica entre las que no requieren separación de enantiómeros es la *pola-rimetría.* La determinación de la composición enantiomùrica de una muestra por polarimetría supone el conocimiento previo de la *rotación óptica específica* del compuesto (ecuación 8.2).

$$[\alpha]_{\lambda}^{T} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c} \qquad [8.2]$$

donde T es la temperatura a la que se realiza la medida, λ la longitud de onda de la luz utilizada (normalmente la línea D de una lámpara de vapor de sodio), α la medida del ángulo de rotación de la disolución, l la longitud de la cubeta en dm y *c* la concentración de la disolución en g/l00mL.

En condiciones óptimas, existe una relación lineal entre la composición enantiomérica y la rotación óptica de la mezcla problema. A partir de ésta se puede calcular la denominada *pureza óptica* (ecuación 8.3).

$$p = \frac{\left[[\alpha]_{\lambda}^{T}\right]_{\text{muestra problema}}}{\left[[\alpha]_{\lambda}^{T}\right]_{\text{enantiómero puro}}} 100 \qquad [8.3]$$

No obstante, diversos factores pueden afectar a la linealidad de esta relación, en cuyo caso el valor determinado para la pureza óptica no coincide con la composición enantiomùrica de la mezcla estudiada.

Además de otros mùtodos de aplicación limitada, como la *dilución isotópica* o la *microcalorimetría diferencial de barrido* (DSC), tampoco la *resonancia magnùtica nuclear* requiere separación de los enantiómeros. La diferenciación de enantiómeros por técnicas no quirópticas requiere la utilización de materiales quirales, tal como ya se ha mencionado en el apartado 8.1. En RMN pueden utilizarse *agentes de derivatización quirales* (*Chiral Derivatizing Agents*, CDA), *reactivos de desplazamiento quirales* (*Chiral Lanthanide Shift Reagents*, CLSR) o *agentes de sol-vatación quirales* (*Chiral Solvating Agents,* CSA) (figura 8.11).

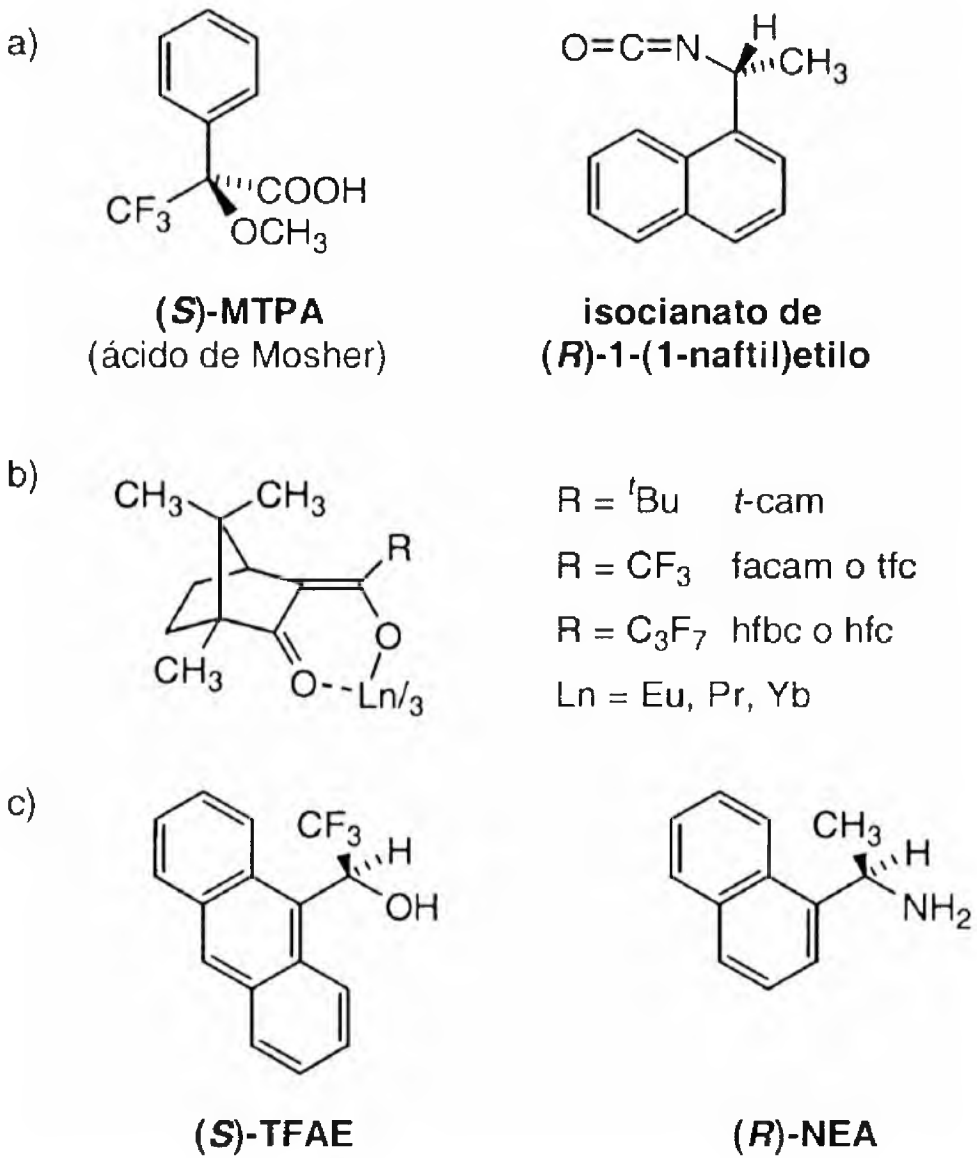


FIGURA 8.11. Algunos de los compuestos más utilizados en la diferenciación de enantiómeros por RMN. *a)* Agentes de derivatización quirales (CDA), *b)* Reactivos de despla-zamiento quirales (CLSR), *c)* Agentes de solvatación quirales (CSA).

El primer caso, el uso de CDA, supone la derivatización de los enantiómeros que

constituyen la muestra y su conversión en diastereómeros. Se trata, por tanto, de un método indirecto. En los otros dos casos, la diferenciación entre enantiómeros se produce por la asociación selectiva de ambos con el selector quiral (CLSR o CSA). La aparición en el espectro de RMN de señales separadas para los enantiómeros permite su integración y, por tanto, la determinación de la composición enantio-mérica. En la figura 8.12 se muestra el desdoblamiento que experimentan las señales de la zona aromática del compuesto racémico en cuestión frente a un selector quiral derivado de la (*S*)-prolina.

Los métodos en los que se cuantifican los enantiómeros después de su separación física han experimentado un importante crecimiento en los últimos años. Se trata de técnicas de separación ya existentes en las que la participación de un selector quiral en el sistema las convierten en enantioselectivas. Las más utilizadas para la determinación de los excesos enantioméricos son la *cromatografía de gases* (GC) y la *cromatografía líquida de alta resolución* (HPLC), así como la *electroforesis capilar* (CE) en sus diversas variantes. El selector quiral se incorpora en la fase móvil o en la estacionaria. En cromatografía de gases, esta segunda opción es la única posible, mientras que en cromatografía líquida lo son ambas, aunque se prefiere utilizar una fase estacionaria quiral. Existen fases estacionarias quirales de muy diversa naturaleza, lo que suele determinar las condiciones en las que debe operarse.

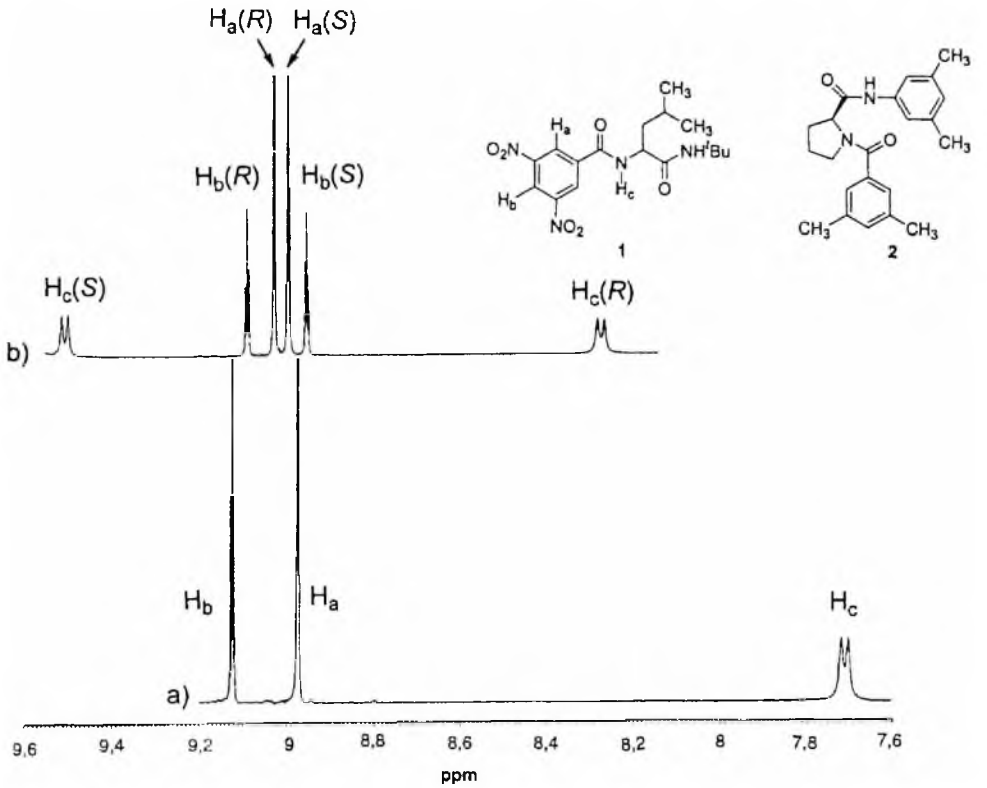
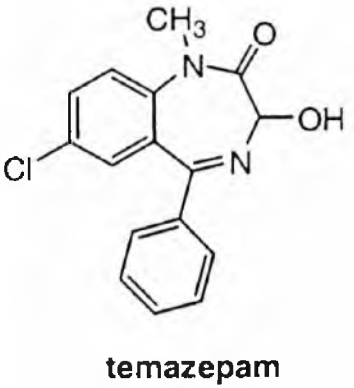


FIGURA 8.12. Zona aromática de los espectros de RMN-1H del compuesto racémico 1(a) solo, b) en presencia de 2.

En electroforesis capilar, aunque existe la posibilidad de recubrir el soporte con un material quiral, la opción más económica y más accesible consiste en adicionar el selector quiral al electrolito utilizado para la separación. En todos los casos, una vez obtenida la separación de los enantiómeros, se procede a su cuantificación (figura 8.13).



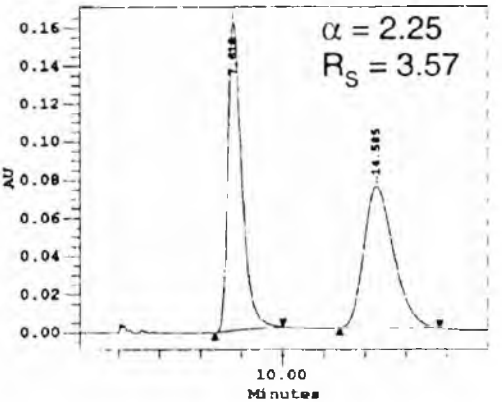


FIGURA 8.13. Separación cromatográfica (HPLC) de los enantiómeros del fármaco racémico temazepam utilizando una fase estacionaria quiral.

9
Estrategias para la obtención de fármacos enantioméricamente puros

El reconocimiento de las diferencias en la actividad farmacológica de los enantiómeros ha creado la necesidad de administrar los fármacos y, por tanto, de obtenerlos como formas enantioméricamente puras. En este capítulo se introducen las diversas posibilidades para hacerlo, algunas de las cuales se desarrollarán con mayor extensión en los capítulos siguientes.

9.1. Estrategias generales para la obtención de fármacos enantioméricamente puros

Los principios activos quirales que se extraen de fuentes naturales suelen contener una única forma enantiomérica. Sin embargo, aquellos que proceden de un proceso sintético convencional suelen ser mezclas racémicas. En este caso, para poder desarrollar comercialmente uno de los enantiómeros, se suelen utilizar dos estrategias fundamentales. En primer lugar, se puede llevar a cabo una *resolución*, nombre que reciben los procesos de separación de los enantiómeros de un racémico, sea por métodos físicos o químicos. Alternativamente, se puede abordar la síntesis selectiva del enantiómero deseado. Ambas estrategias tienen sus ventajas y sus limitaciones.

La separación de los enantiómeros de una mezcla racémica, cuando sólo se deseauno de ellos, representa una reducción muy importante en el rendimiento de la producción del principio activo. Esta limitación se intenta minimizar mediante el desarrollo de técnicas que permitan racemizar y reciclar el enantiómero no deseado. Sin embargo, esta misma desventaja se convierte en ventaja para el desarrollo del nuevo principio activo, ya que es la forma más rápida de poder disponer de ambos enantiómeros para llevar a cabo los ensayos individuales que se requieren en el registro del nuevo fármaco. De hecho, aunque el proceso de separación/racemización para la obtención de moléculas enantioméricamente puras no se considera "elegante" desde el punto de vista de la química orgánica, hoy en día resulta el método más utilizado para la producción de fármacos enantioméricamente puros.

La síntesis selectiva del enantiómero deseado tiene como inconveniente principal el coste y tiempo que implica el desarrollo de una ruta sintética adecuada. Además, el

exceso enantiomérico que se alcanza en un proceso enantioselectivo no suele ser suficientemente elevado como para cumplir con los requisitos establecidos por los organismos sanitarios (recordemos que algunos de ellos consideran el enantiómero no deseado como una impureza sujeta a los límites típicos para éstas). En este caso, una etapa de enriquecimiento se hace del todo necesaria.

Para llevar a cabo la síntesis selectiva de un enantiómero de un compuesto se puede optar por utilizar un producto de partida de origen natural (azúcares, aminoácidos, terpenos, alcaloides, etc.) que ya posea centros estereogénicos con la configuración adecuada. Es decir, un compuesto procedente de la denominada reserva quiral (*chiral pool)*. En ese caso, sólo habrá que desarrollar una síntesis convencional, prestando especial atención a aquellas etapas en las que la estereoquímica pueda verse afectada. También se puede optar por llevar a cabo una verdadera *síntesis asimétrica* a partir de un sustrato aquiral. En este caso, habrá que utilizar un auxiliar, un reactivo o un catalizador quiral, que va a ser el responsable de la inducción asimétrica generada sobre el sustrato.

9.2. Procesos de resolución de mezclas de enantiómeros

Existen diversas técnicas para llevar a cabo la resolución de mezclas de enantiómeros. Las más clásicas son las que implican un proceso de cristalización parcial. No obstante, la separación cromatográfica preparativa sobre fases estacionarias quirales y los procesos de resolución cinética enzimática son cada vez más utilizados. Una característica obvia de los procesos de resolución es que el rendimiento de los mismos no puede ser superior al 50%, ya que éste es el contenido de cada enantiómero en el racémico. No obstante, su utilidad no se restringe exclusivamente a la separación de mezclas racémicas, sino que también pueden aplicarse para el enriquecimiento de mezclas no racémicas obtenidas por otras vías.

9.2.1. Resolución por cristalización

En fase gaseosa o líquida (como tales líquidos o en disolución) los enantiómeros puros son indistinguibles de sus mezclas. Sólo las propiedades quirópticas o el uso de reactivos quirales permiten distinguir si se trata de un solo enantiómero o bien de una mezcla de enantiómeros. Sin embargo, esto no es cierto cuando se consideran los sistemas cristalinos y sus equilibrios sólido-líquido o sólido-gas. Los sistemas de enantiómeros pueden pertenecer a tres categorías bien definidas sobre la base de criterios estructurales y termodinámicos. La racionalización de estos tres comportamientos fundamentales estriba en los requerimientos de simetría que gobiernan el empaquetamiento de las moléculas quirales en los cristales.

Los cristales de los enantiómeros tienen la misma energía y presentan una relación de imagen especular equivalente a la de las moléculas de los propios enantiómeros. De acuerdo con esto, los cristales de una pareja de enantiómeros presentan idénticos puntos de fusión, patrones de difracción de rayos X, densidad y propiedades espectroscópicas, si bien producen rotaciones opuestas de la luz polarizada. La situación de los racémicos cristalinos es más compleja. Lo que ocurre con mayor frecuencia es que los cristales de racémicos están constituidos por ambos enantiómeros dispuestos en la misma red cristalina de forma perfectamente ordenada. Es decir, se presentan como un complejo cristalino 1:1 que suele denominarse *compuesto racémico* (figura 9.1a). Estos cristales son obviamente diferentes de los que forman los enantiómeros por separado y, por tanto, su punto de fusión puede ser también distinto del de éstos. Los espectros de IR y RMN en estado sólido también son distintos.

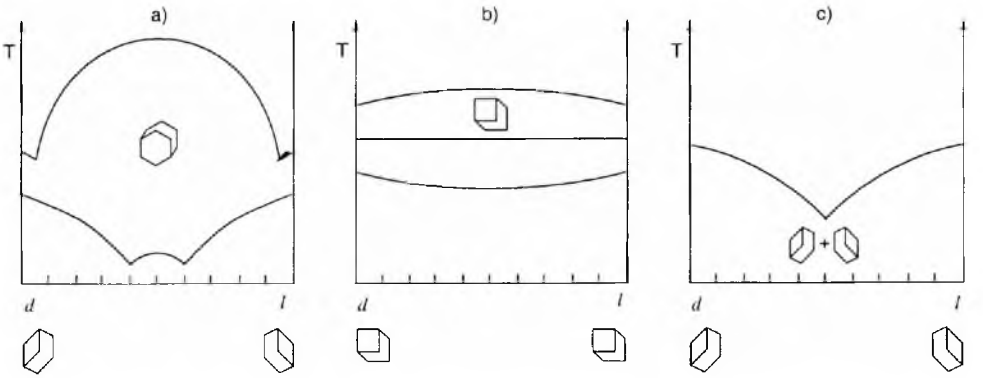


FIGURA 9.1. Diagramas de fusión para los tres tipos de sistemas de enantiómeros: *a)* compuestos racémicos; *b)* pseudorracematos; *c)* conglomerados.

Otra situación mucho menos frecuente es que los dos enantiómeros sin distinción se empaqueten en la misma red cristalina. En este caso los enantiómeros no se reconocen entre sí y se empaquetan de forma "desordenada", sin tener en cuenta su asimetría. Es lo que se denomina un *pseudorracemato* (figura 9.1b). La diferencia entre compuestos racémicos y pseudorracematos es de importancia clave para la separación de enantiómeros. Así, un compuesto racémico de un cierto exceso enantiomérico presenta dos tipos de cristales, los del compuesto racémico con los dos enantiómeros y los del enantiómero único en exceso. En este caso puede apro vecharse la diferencia entre ellos para obtener un enantiómero puro a partir de la mezcla enriquecida. En cambio, en el caso de un pseudorracemato cualquier mezcla de enantiómeros contiene un único tipo de cristales cuya composición corresponde a la relación de enantiómeros en la mezcla. Se trata, pues, de una disolución sólida de uno en otro y no puede purificarse ninguno de

ellos por cristalización.

El tercer caso posible consiste en enantiómeros que cristalizan en cristales separados. Se dice que el compuesto constituye un *conglomerado* (figura 9.1c). En un racémico de estas características los cristales de uno y de otro se encuentran en igual proporción, mientras que en una mezcla enriquecida hay más de uno que de otro. En un conglomerado, el racémico constituye un *eutéctico* o mezcla de punto de fusión inferior al de cualquiera de sus componentes. Los conglomerados constituyen entre un 5 y un 10% de los casos, en cambio los compuestos racémicos son más del 90%.

La separación de enantiómeros por cristalización se basa en la correlación existente entre el comportamiento de los enantiómeros y sus mezclas frente a la fusión y frente a la disolución. Así, un compuesto de punto de fusión más bajo también será más soluble. Los racémicos que se presentan como conglomerados son los únicos que pueden separarse por cristalización directa. Éste es el caso de la separación histórica del tartrato sódico amónico por Louis Pasteur. Existen dos técnicas principales para la separación directa de enantiómeros por cristalización de conglomerados a escala industrial. La primera consiste en disponer dos cámaras de cristalización separadas que contengan núcleos de cristalización de cada uno de los enantiómeros y por las que se hace circular una disolución sobresaturada del racémico. Una vez se ha producido la precipitación, el líquido sobrenadante se concentra por adición de más racémico en caliente y se repite la operación. Es la denominada *cristalización simultánea*, que se utiliza para la separación de uno de los precursores en la síntesis del antihipertensivo *α-metil*-L-*dopa* (figura 9.2).

Opcionalmente se puede abordar una *cristalización preferencial* del conglomerado. Esta técnica consiste en recoger alternativamente los dos enantiómeros en una única cámara de precipitación. Así se obtiene la amina precursora del antibiótico *cloranfenicol* (figura 9.3).

Como ya se ha mencionado, la probabilidad de que un racémico se comporte como conglomerado es inferior al 10%. Afortunadamente, esta probabilidad se hace de 2 a 3 veces más elevada para los compuestos iónicos. Es por este motivo por lo que a partir de ácidos y bases se preparan sales, tanto de ácidos y bases inorgánicos (hidrocloruros o sales sódicas) como orgánicos no quirales (cinamatos, bencenosulfonatos, sales de etilamina o bencilamina, entre otros muchos).

Un caso aparte lo constituyen las mezclas de enantiómeros de un cierto exceso enantiomérico. Si éste es el caso, existe la posibilidad de conseguir enantiómeros puros tanto a partir de conglomerados como de compuestos racémicos. Si se tienen en cuenta los respectivos diagramas de fases (figura 9.4), en el caso de un conglomerado parcialmente resuelto de composición M, sólo habría que añadir la cantidad de disolvente necesaria para disolver la mezcla (Q_M) e iniciar el proceso de cristalización.

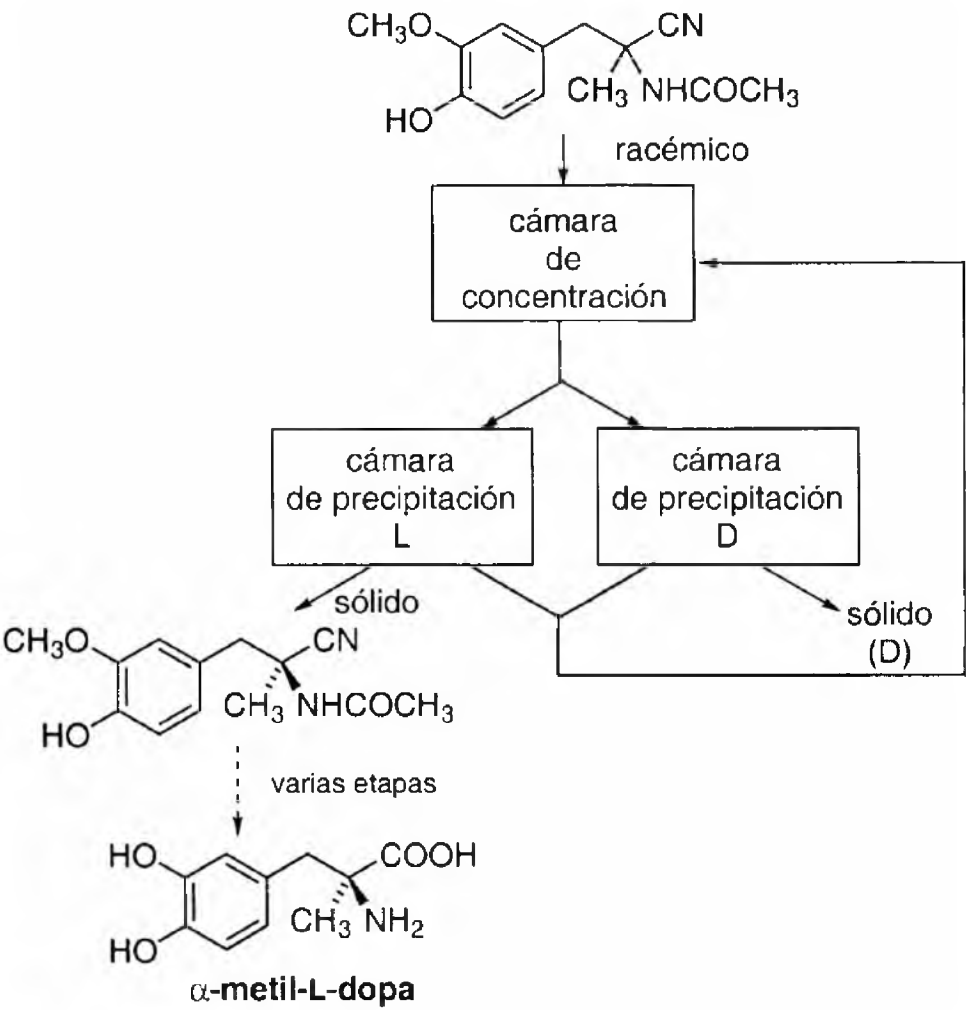


FIGURA 9.2. Separación de un conglomerado por cristalización simultánea. La temperatura en la cámara de concentración es más elevada que en las de precipitación.

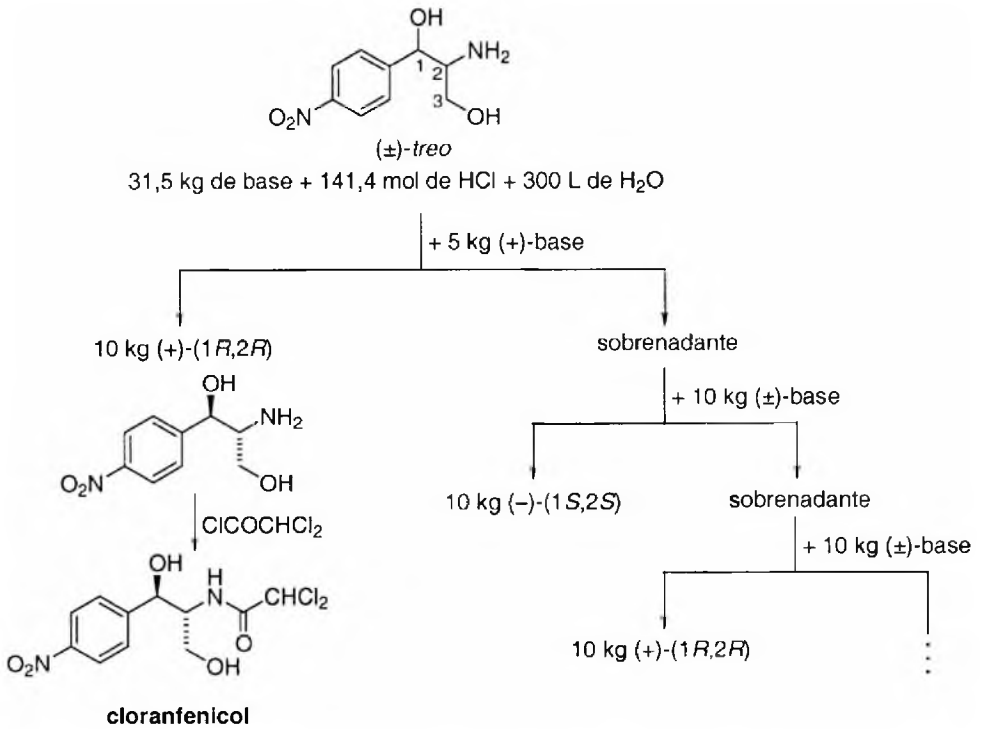


FIGURA 9.3. Separación de un conglomerado por cristalización preferencial.

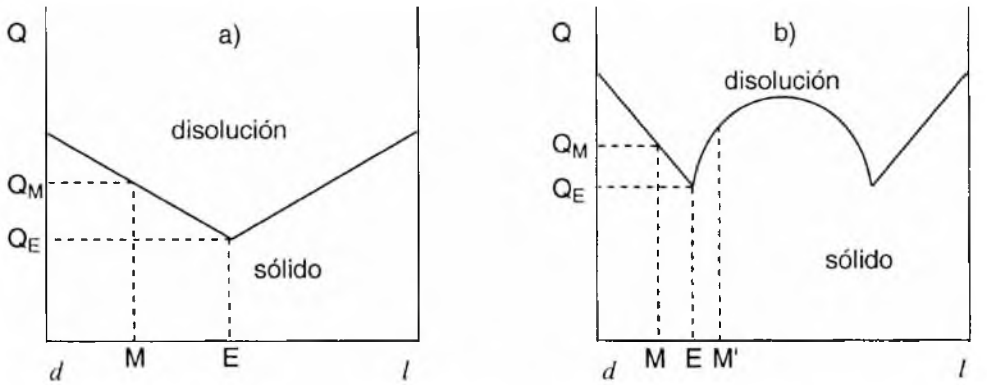


FIGURA 9.4. Diagramas de disolución para conglomerados (a) y compuestos racémicos *(b)*.(Q, cantidad de disolvente necesaria para disolver una cierta cantidad de enantiómero puro;Q_M, id. para una mezcla de composición M; Q_E, id. para el eutéctico.)

De acuerdo con el diagrama de la figura 9.4a, a medida que vaya cristalizando el

enantiómero que está en exceso, la composición de la mezcla variará hasta que se alcance el eutéctico. Puesto que la cantidad de disolvente empleado (Q_M) es mayor que la requerida para la disolución del eutéctico (Q_E), la cristalización cesará en ese punto. En la práctica, se disuelve la mezcla en caliente y se enfría la disolución para conseguir cristales de un enantiómero único. Así se consigue aislar todo el enantiómero en exceso. Para un compuesto racémico, dado que la mezcla más soluble (eutéctico) no corresponde al racemato, la posibilidad y extensión de la recuperación de un enantiómero puro a partir de una mezcla de ellos dependerá tanto de la composición de ésta como de la del eutéctico. Así, mezclas de composición M (figura 9.4b) conducirán al enantiómero puro, mientras que de aquellas de composición M' no será posible hacerlo. Es conveniente, por lo tanto, que la composición del eutéctico en compuestos racémicos sea lo más cercana posible al racémico, lo que también puede favorecerse por formación de sales a partir de compuestos ácidos o básicos (figura 9.5).

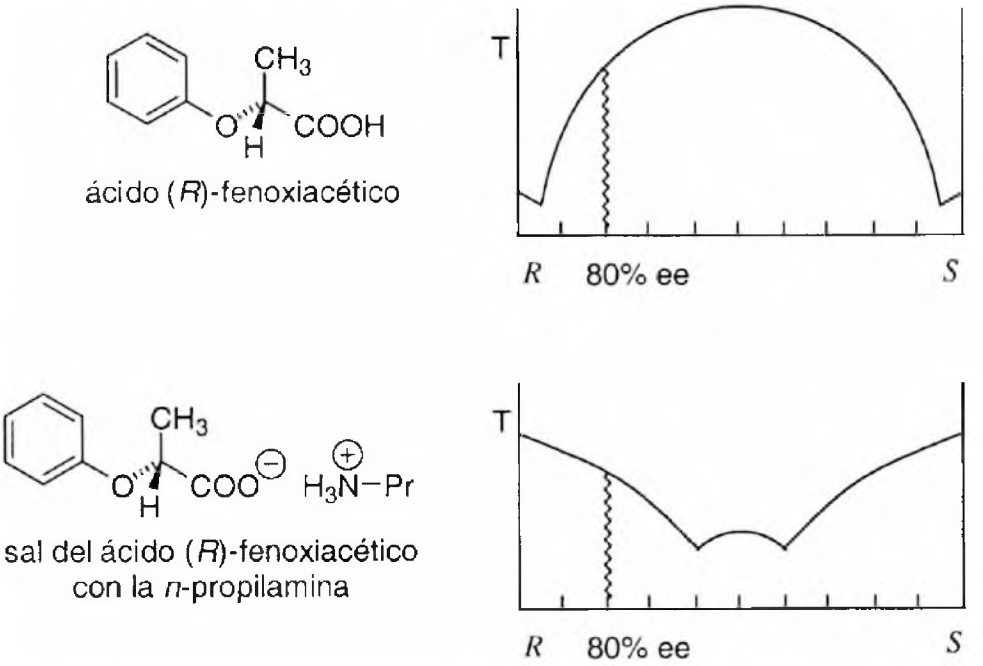


FIGURA 9.5. Diagramas de fusión para el ácido fenoxiacético y su sal con *n*-propilamina. La obtención del enantiómero a partir de una mezcla de 80% ee será favorable para la sal, pero no para el ácido.

Un fenómeno que resulta muy conveniente para la obtención de enantiómeros puros a partir de conglomerados es la combinación de la cristalización preferencial de uno de ellos con la racemización del otro. Es obvio que el rendimiento de un proceso de

resolución de un racémico no puede exceder el 50% a no ser que el enantiómero no deseado pueda racemizarse. Esto es lo que le ocurre al ansiolítico de la figura 9.6. En las condiciones de cristalización se produce la racemización de manera simultánea a la cristalización del enantiómero deseado, lo que desplaza el equilibrio de racemización hacia la formación de este mismo enantiómero. Los procesos que, como el descrito, originan un enantiómero único a partir de una mezcla de ellos en una proporción superior a su contenido en la mezcla original se denominan *desracemizaciones*.

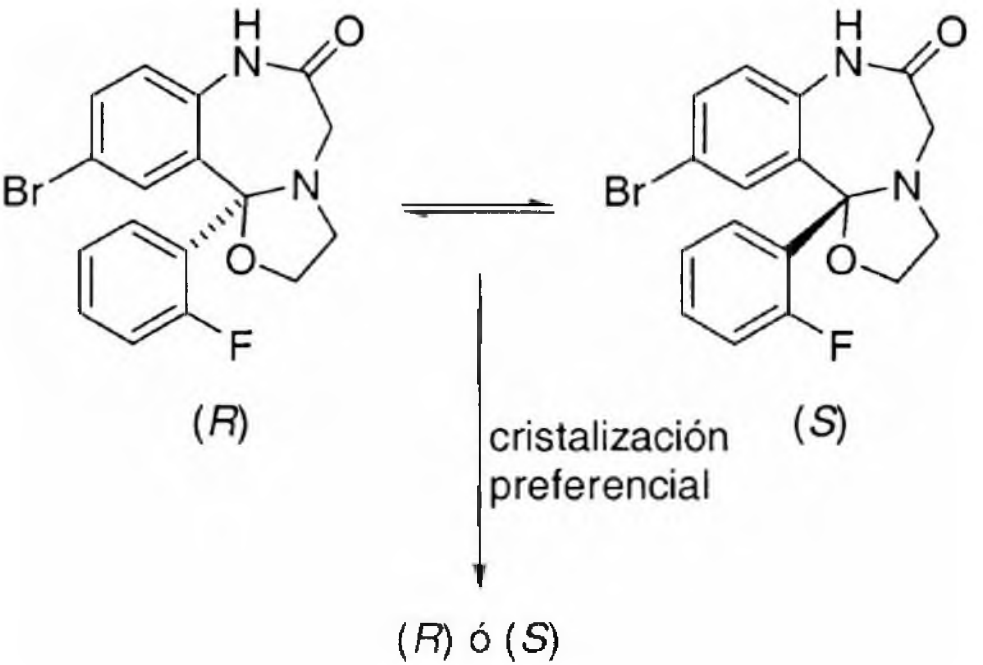


FIGURA 9.6. Cristalización preferencial de un conglomerado combinada con racemización (desracemización).

En general, los enantiómeros son configuracionalmente estables en las condiciones de resolución y, por tanto, este tipo de procesos no es muy frecuente. No obstante, en determinados casos puede adicionarse un catalizador externo que induzca la isomerización. Así, la racemización de a-aminoácidos puede verse inducida por la presencia de aldehidos en cantidades catalíticas en el medio de cristalización (figura 9.7).

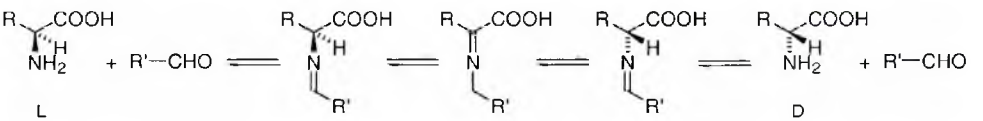


FIGURA 9.7. Racemización de α-aminoácidos inducida por aldehidos.

Dado que las posibilidades descritas hasta el momento para la separación de enantiómeros por cristalización son ciertamente limitadas, el método más ampliamente utilizado hasta el momento consiste en la formación y separación de diastereómeros, formados a partir de la mezcla de enantiómeros a separar y un agente de resolución enantioméricamente puro. La derivatización más utilizada, dada su fácil reversibilidad, consiste en la formación de sales. En la figura 9.8 se muestran algunos agentes de resolución ácidos y básicos utilizados comúnmente para la separación de enantiómeros básicos y ácidos, respectivamente. En la figura 9.9 se presenta un esquema del procedimiento a seguir en estos casos.

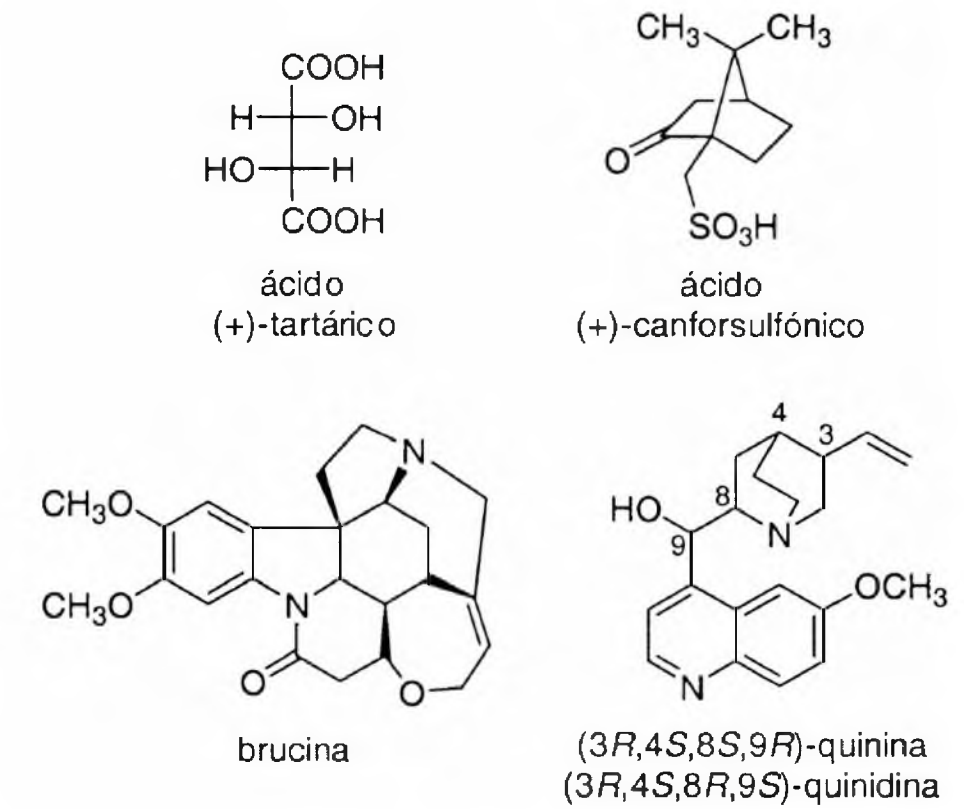


FIGURA 9.8. Agentes de resolución utilizados comúnmente.

Como ocurre con la cristalización directa, el conocimiento del diagrama de fases para la mezcla de diastereómeros es de gran ayuda para llevar a cabo la resolución. En general, los diastereómeros suelen presentar eutécticos cuya composición, respecto a la de la mezcla de partida, determina el rendimiento de la separación (figura 9.10).

9.2.2. Resolución cromatográfico

Hasta hace algunos años, la cromatografía líquida se consideraba una técnica demasiado cara y poco eficiente desde el punto de vista preparativo. Sin embargo, hoy en día se ha convertido en una técnica de elección para la separación de enantiómeros. El cambio se debe tanto a las mejoras técnicas de la misma (equipamiento, soportes, etc.) como al hecho de que los enantiómeros son productos de alto valor añadido, lo que permite compensar el coste de la separación. Como ocurre con la cristalización, la separación puede llevarse a cabo directamente sobre los enantiómeros o sobre derivados diastereoméricos obtenidos por reacción con un agente de derivatización quiral. En este caso, se trata de un proceso cromatográfico convencional.

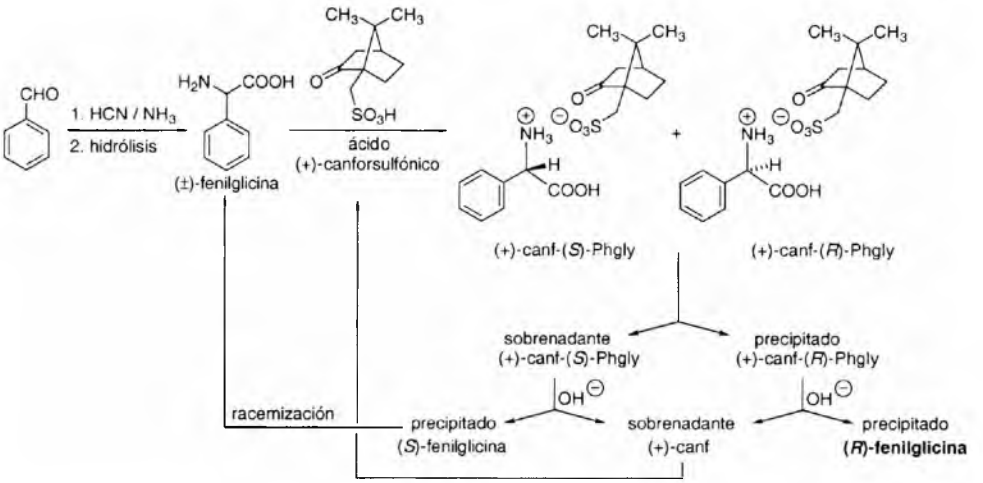


FIGURA 9.9. Proceso de obtención de la (tfj-fenilglicina (Phgly) por resolución con ócido (+)-canforsulfónico ((+)-canf).

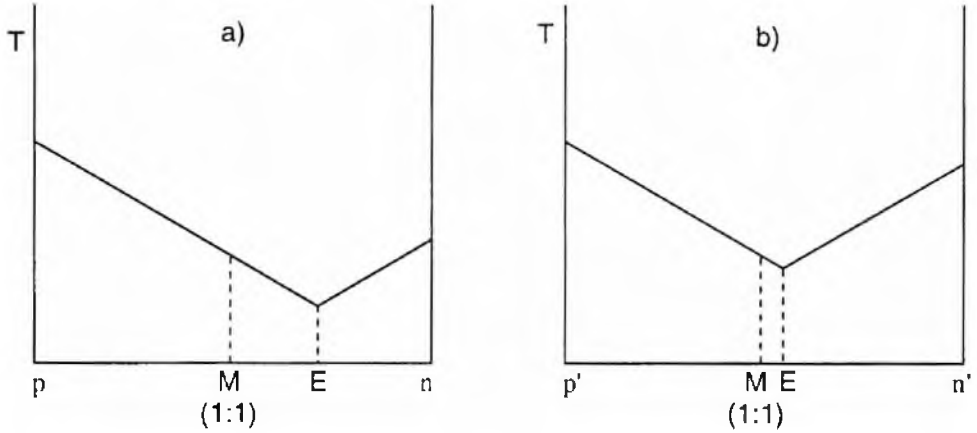


FIGURA 9.10. Diagramas de fases para mezclas de diastercómeros (p/n y p`/n`) que presentan un cutéctico. La separación de la mezcla M, procedente de un racémico, es más favorable en a) que *en b).*

Cuando se aborda la separación directa de enantiómeros, se suelen preferir técnicas que admitan el escalado y que se convertirán en enantioselectivas por participación de un selector quiral, generalmente dispuesto en la fase estacionaria. Los tipos de fases estacionarias quirales de que se dispone son los mismos que se utilizan a escala analítica, con algunas excepciones que tienen su origen en la escasa capacidad de carga de algunos selectores quirales, como las proteínas que se utilizan en ciertas fases estacionarias quirales.

En cuanto a las técnicas, la más utilizada es la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), que suele desarrollarse en condiciones muy distintas de las analíticas. Así, se procede a inyectar repetidamente cantidades de mezcla que están próximas al límite de saturación de la columna. En ocasiones, estas inyecciones repetidas se combinan con la recirculación de la fracción intermedia que aún contiene mezcla de enantiómeros. Además de la cromatografía líquida convencional, hay que destacar la de *lecho móvil simulado (Simulated Movirtg Bed*, SMB), una técnica de separación cromatográfica en continuo que permite obtener dos fracciones a partir de una mezcla. Esta técnica se lleva a cabo conectando diversas columnas cromatográficas cabeza-cola (múltiplo de cuatro) entre las que se intercalan, mediante válvulas, las entradas de fase móvil y de mezcla a separar y las salidas para cada uno de los enantiómeros (figura 9.11). Durante el proceso cromatográfico, la posición de entradas y salidas se modifica con el fin de conseguir un rendimiento máximo del soporte cromatográfico. Se trata de una técnica especialmente adecuada para el tratamiento de grandes cantidades de racémico que posee la ventaja de ser automatizaba y poder trabajar en continuo, aunque la optimización del proceso no siempre es fácil.

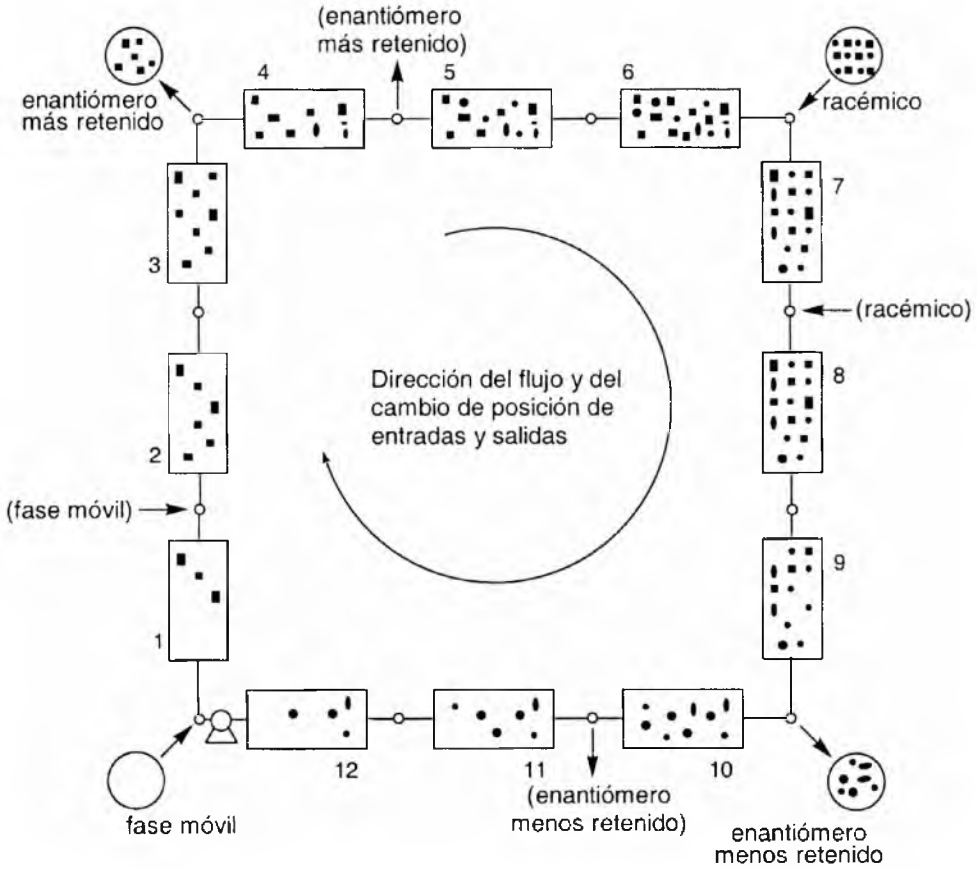


FIGURA 9.11. Esquema del funcionamiento de la cromatografía SMB. En el momento en que en la columna 1 no quede soluto, la entrada de fase móvil se situará entre 1 y 2, simultáneamente all movimiento de las demás entradas y salidas.

Uno de los inconvenientes de la cromatografía líquida como técnica de separación a escala industrial es que el compuesto deseado debe recuperarse de una disolución que suele ser diluida, es decir, hay que tratar grandes volúmenes de disolvente. En este caso, la utilización de fluidos supercríticos, que se eliminan a presión atmosférica, permite minimizar el problema.

Otras técnicas de separación preparativa ya utilizables a escala industrial, como pueden ser la separación a través de membranas enantioselectivas y la extracción o destilación en presencia de un selector quiral adecuado, representan un considerable potencial para la separación de enantiómeros, si bien su implantación es todavía escasa.

9.2.3. Resolución cinética

A diferencia de los métodos anteriores, la resolución cinética es un proceso químico. Se basa en la distinta velocidad con la que los dos enantiómeros de un racémico pueden reaccionar en presencia de un reactivo o catalizador quiral, por ejemplo, un enzima, para conducir simultáneamente a un producto y a un remanente de sustrato enantioméricamente enriquecidos. Para que tal enriquecimiento se produzca, la reacción debe detenerse antes de llegar a la transformación total del sustrato. Supongamos el caso en el que un isómero del sustrato reaccionara a una cierta velocidad mientras que el enantiómero lo hiciera de forma inapreciable. En este caso, al llegar al 50% de la conversión de la mezcla de isómeros inicial se obtendría un 50% de producto de reacción como enantiómero único y se recuperaría el 50% de sustrato también como un solo enantiómero (figura 9.12). Dado que se trata de compuestos distintos, su separación se abordaría según métodos convencionales. El fenómeno, aunque conocido desde hace tiempo, no resultó de utilidad hasta el descubrimiento de reacciones que transcurrieran con velocidades suficientemente diferentes para los dos enantiómeros.

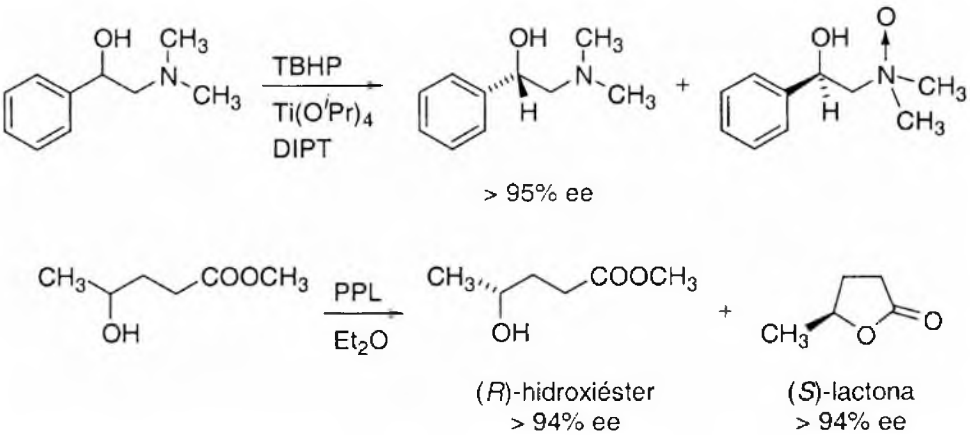


FIGURA 9.12. Ejemplos de resolución cinética. (TBHP, hidroperóxido de terc-butilo; $Ti(O^iPr)_4$, isopropóxido de titanio (IV); DIPT, tartrato de diisopropilo; PPL, lipasa pancreática porcina.)

La eficacia de una resolución cinética se mide por el *factor de enantioselectividad*, E (ecuación 9.1), que se define como la relación de las constantes de velocidad de pseudoprimer orden para las reacciones con ambos enantiómeros.

$$R \xrightarrow{k_R} P \qquad E = \frac{k_R}{k_S} \qquad [9.1]$$

$$S \xrightarrow{k_S} P' \qquad \text{siendo } k_R > k_S$$

En la figura 9.13 se muestra la evolución del exceso enantiomérico para el producto de la reacción considerada (a) y para el sustrato remanente (b) en función del grado de conversión. Como es fácil deducir a partir de los gráficos, el enantiómero menos reactivo se puede obtener fácilmente con un exceso enantiomérico elevado sea cual sea la enantioselectividad de la reacción. Ahora bien, si ésta es baja, habrá que dejar transcurrir la reacción hasta un valor de conversión elevado, lo cual va en detrimento del rendimiento. En cambio, el producto de la reacción sólo puede obtenerse con buen rendimiento y un elevado exceso enantiomérico si la reacción tiene una enantioselectividad de 100 unidades o superior. Este valor se puede alcanzar con el uso de enzimas como catalizadores quirales de la reacción. No obstante, es frecuente utilizar las resoluciones cinéticas para aislar el enantiómero menos reactivo.

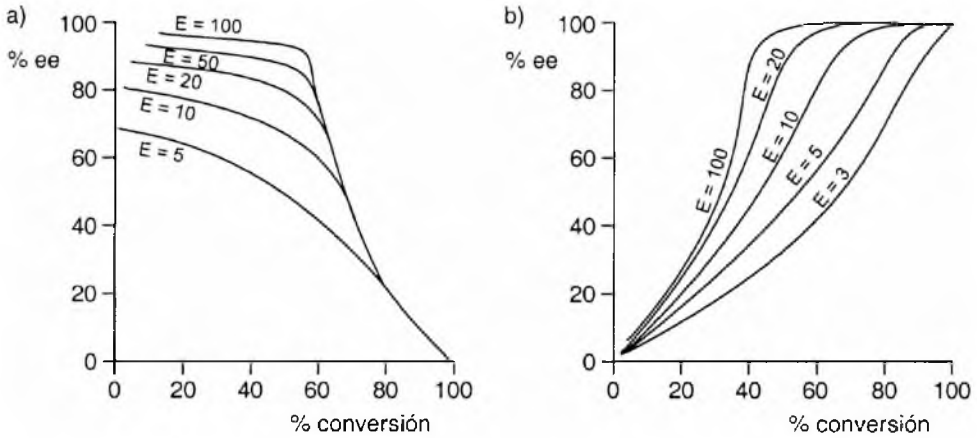


FIGURA 9.13. Dependencia del exceso enantiomérico del producto (a) y del sustrato (b) de la conversión para diversos valores de enantioselectividad (E).

9.3. Síntesis estereoselectiva

Alternativamente a la resolución de una mezcla, se pueden conseguir compuestos enantioméricamente puros realizando una síntesis selectiva para éstos. Una de las técnicas más extendidas consiste en utilizar para ello productos de partida quirales de origen natural. Así, mediante transformaciones funcionales adecuadas, se llega al compuesto deseado, en el que se han incorporado total o parcialmente los elementos

estereogénicos ya existentes en el sustrato original. Este tema se desarrollará ampliamente en el siguiente capítulo.

Existe también la posibilidad de generar compuestos asimétricos a partir de productos de partida simétricos. Es lo que se denomina *síntesis asimétrica.* Antes de abordar las distintas técnicas utilizadas en síntesis asimétrica, introduciremos algunos conceptos estereoquímicos que serán de utilidad en el desarrollo del tema.

9.3.1. Topismo y terminología

El fenómeno de la *estereoselectividad* observado en determinados procesos implica la existencia de algún tipo de diferenciación entre estereoisómeros o entre diversos grupos de una misma molécula. Así, dos grupos constitucionalmente idénticos (*homomórficos*) que en la molécula ocupan posiciones que no guardan ningún tipo de relación entre sí se designan como grupos *constitucionalmente heterotópicos* (figura 9.14). Este tipo de grupos, pese a ser homomórficos, se pueden diferenciar desde distintos puntos de vista. Por ejemplo, en el caso del glicerol, es de esperar que exista una cierta diferencia de reactividad entre los grupos hidroxilo de las posiciones 1 y 2 por ser uno primario y el otro secundario. En otros casos, esta diferencia puede manifestarse no sólo desde el punto de vista químico, sino también en la diferencia de entorno magnético, que puede ser suficiente para que dos grupos homomórficos presenten señales diferenciadas en el espectro de RMN de la molécula.

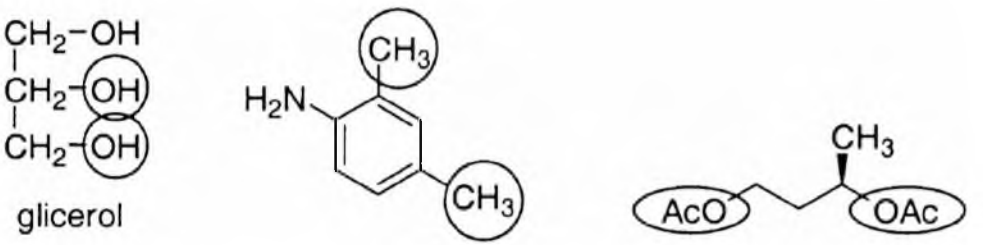


FIGURA 9.14. Moléculas con grupos homomórficos, pero constitucionalmente heterotópicos.

Sin embargo, ésta no es la situación de los dos grupos hidroxilo primarios del glicerol. Estos grupos pueden considerarse, en principio, idénticos en cuanto a constitución y entorno. No obstante, se pueden diferenciar en determinadas condiciones. Así, en presencia ATP y del enzima gliceroquinasa, el glicerol experimenta la fosforilación de uno solo de ellos (figura 9.15).

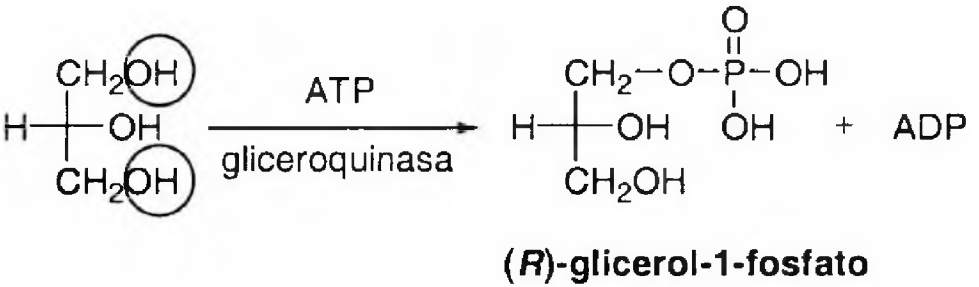


FIGURA 9.15. Fosforilación del glicerol por la gliceroquinasa.

En este caso se trata de grupos idénticos que ocupan posiciones que guardan una determinada relación de simetría. Estas posiciones pueden hacerse coincidir por un eje de rotación-reflexión (un plano o incluso un centro de simetría). Los grupos que ocupan posiciones de estas características se denominan *enantiotópicos*. En la figura 9.16 se presentan diversos ejemplos de moléculas con grupos de esta naturaleza.

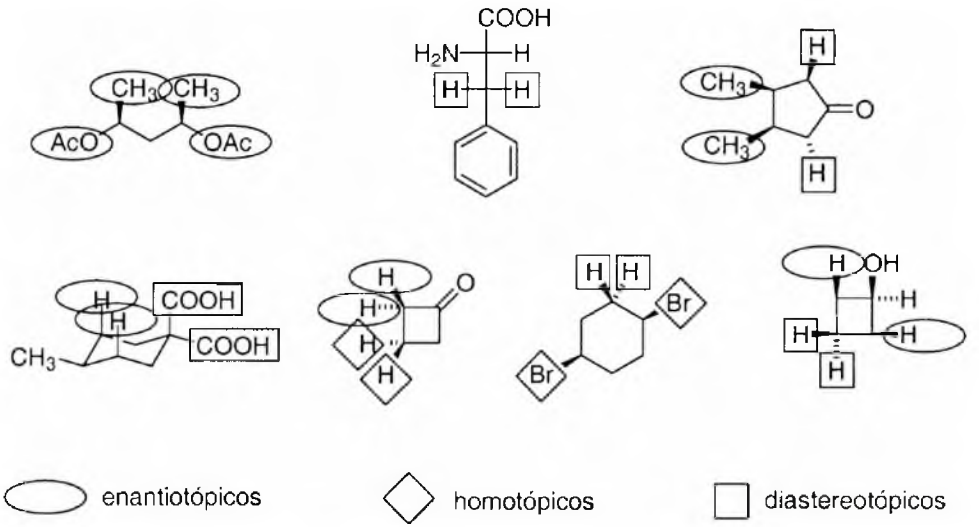


FIGURA 9.16 . Moléculas con grupos enantiotópicos, diastereotópicos y homotópicos.

Los grupos enantiotópicos se sitúan siempre en moléculas aquirales, pero, dado que la diferenciación de este tipo de grupos origina una molécula quiral (figura 9.15), se dice que la molécula original es *proquiral* y que posee un *centro proestereogénico*, entendiendo como tal aquel que posee dos grupos idénticos cuya diferenciación origina un centro estereogénico. Tal es el caso del carbono metínico del glicerol o del grupo

metileno en la glicina (figura 9.17). De los dos grupos enantiotópicos sobre el centro proestereogénico, al que origina el compuesto de configuración *R* cuando se le considera preferente se designa como pro-*R*, mientras que al otro se le denomina pro-*S*.

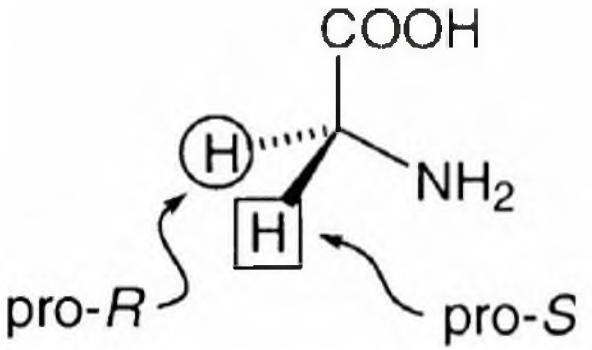


FIGURA 9.17. Denominación de los grupos enantiotópicos en un centro proestereogénico.

Los grupos enantiotópicos son únicamente distinguibles por sistemas quirales. Así, los reactivos y catalizadores quirales, entre ellos los enzimas, pueden distinguirlos y originar moléculas quirales con un cierto exceso enantiomérico a partir de las que no lo son.

Además de las descritas, pueden darse aún otras situaciones para grupos homomórficos. Los grupos que, siendo idénticos, ocupan posiciones interconvertibles a través de un eje de simetría se denominan *homotópicos* y son indistinguibles desde cualquier punto de vista (figura 9.16). Cualquier molécula, quiral o aquiral, que posea un eje de simetría contendrá como mínimo una pareja de grupos homotópicos. Por otra parte, los grupos homomórficos que ocupan posiciones no intercambiables por ninguna operación de simetría (rotación, reflexión, etc.) se denominan *diastereotópicos*. Esta situación se puede presentar tanto en moléculas quirales como aquirales. Los grupos diastereotópicos, como ocurre con los constitucionalmente heterotópicos, son distinguibles tanto por reactivos quirales como aquirales. En la figura 9.16 se muestran ejemplos de estas situaciones.

La base del distinto comportamiento de los grupos homotópicos, enantiotópicos y diastereotópicos frente a reactivos quirales se encuentra en la relación que guardan los posibles estados de transición en cada caso (figura 9.18).

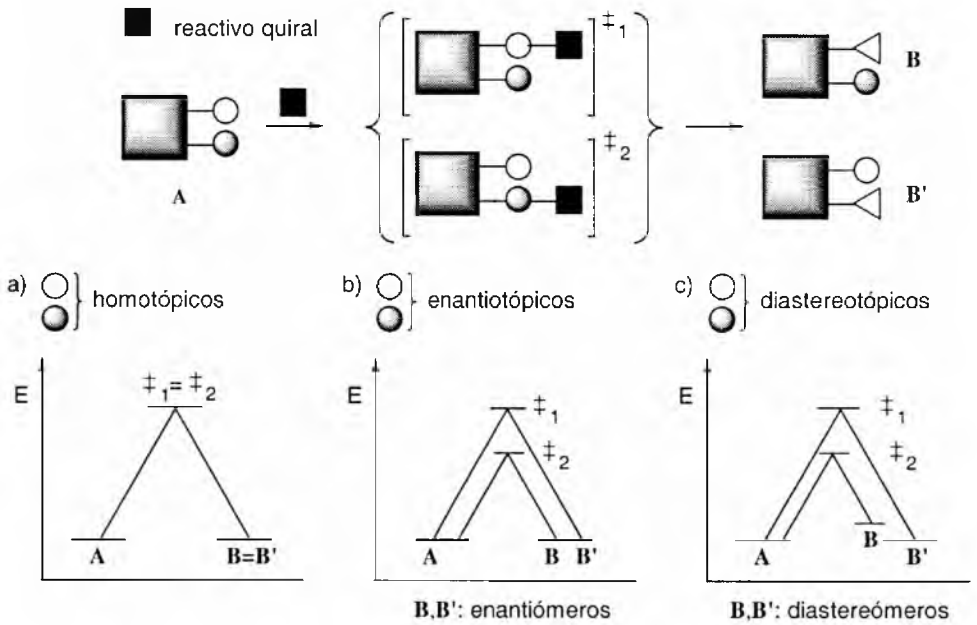


FIGURA 9.18. Diferenciación de grupos homotópicos, enantiotópicos y diastereotópicos por un reactivo quiral.

Consideremos en primer lugar la reacción de dos grupos homotópicos con un reactivo quiral. En este caso, es posible un único estado de transición y, por tanto, se origina un solo producto. En cambio, si los dos grupos son enantiotópicos, son posibles dos estados de transición diastereómeros de diferente energía y se originarán dos productos enantiómeros con distinta probabilidad. Podrá darse, por tanto, un cierto exceso enantiomérico en el producto, que será función de la diferencia de estabilidad de los dos estados de transición. Por otra parte, cuando son dos grupos diastereotópicos los que se consideran, los posibles estados de transición son diastereómeros, como también lo son los productos de la reacción. La distinta estabilidad de unos y otros gobernará la distribución de isómeros en el producto de la reacción.

Para la obtención de centros estereogénicos, más frecuente que la modificación selectiva de uno de los grupos enantiotópicos de un centro proestereogénico, es la adición de un grupo a un centro tricoordinado y, por tanto, plano. Por este motivo, la notación expresada para centros estereogénicos se extiende a las caras del plano constituido por centros tricoordinados. Así, se denominan *caras diastereotópicas* las de un plano que no es de simetría y que no contiene un eje coplanar de simetría. En moléculas asimétricas las caras de dobles enlaces, anillos aromáticos o grupos carbonilo son siempre diastereotópicas. Análogamente, se denominan *caras enantiotópicas* las de un plano que

es de simetría, pero que no contiene un eje coplanar de simetría, y son *homotópicas* las caras de un plano que contiene un eje coplanar de simetría. En la figura 9.19 se ejemplifican estas situaciones.

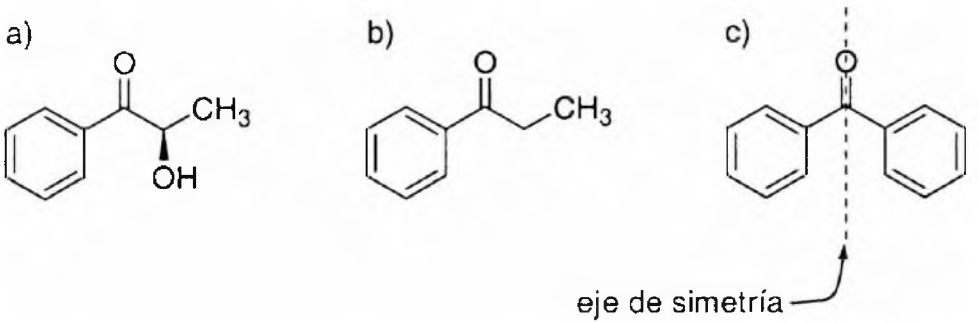


FIGURA 9.19. Moléculas cuyo grupo carbonilo presenta caras: a) diastereotópicas, b) enantiotópicas, c) homotópicas.

La notación para centros proestereogénicos también se extiende a las caras de los centros tricoordinados. Así, la cara cuyos ligandos se encuentran ordenados según el sentido de las agujas del reloj se denomina *Re* y aquella en la que se encuentran en sentido contrario *Si* (figura 9.20).

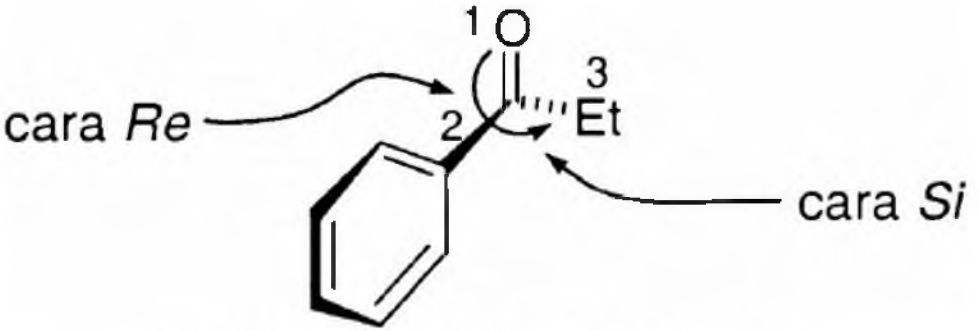


FIGURA 9.20. Notación para las caras del grupo carbonilo en la propiofenona.

Cuando en una reacción se produce la diferenciación de posiciones o caras heterotópicas (diastereotópicas o enantiotópicas) obteniéndose estereoisómeros de manera que uno de ellos predomina sobre los demás, se dice que se trata de una *reacción estereoselectiva*. Al aplicar este concepto a los enantiómeros, una *reacción* que conduzca a un enantiómero concreto a partir de un sustrato aquiral se denomina *enantioselectiva* (figura 9.21), y también se designa como tal la secuencia en la que, a partir de un compuesto aquiral, se obtiene con preferencia uno de los enantiómeros

(figura 9.22).

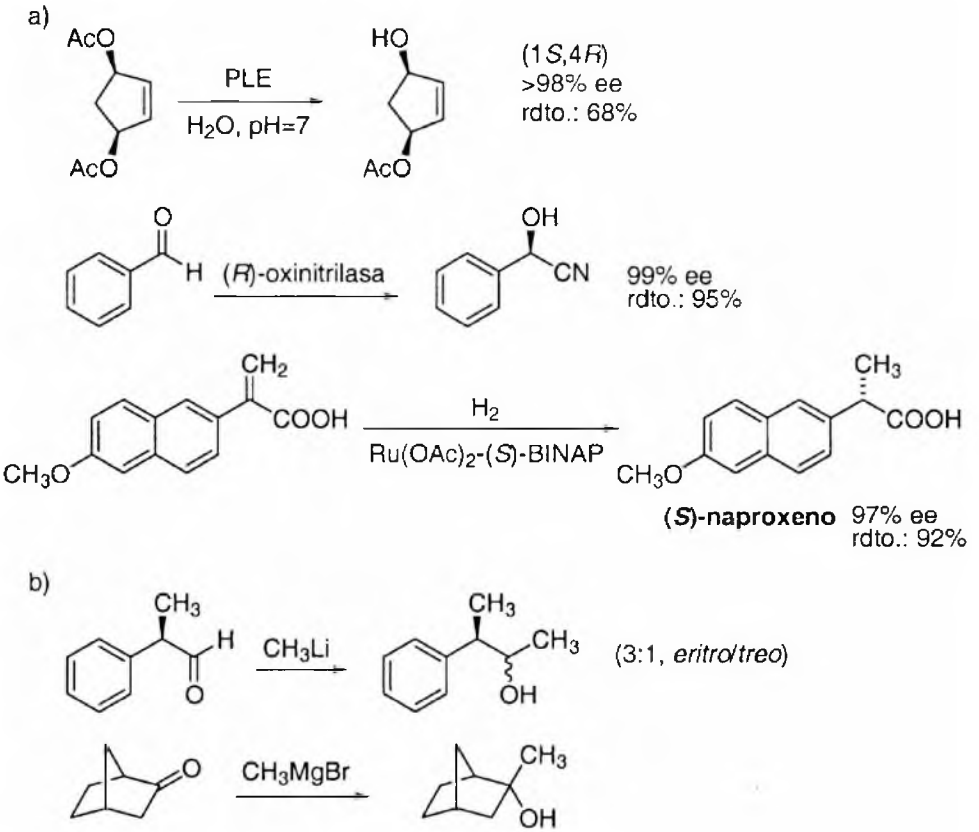


FIGURA 9.21. Reacciones enantioselectivas (a) y diastereoselectivas (b).

Análogamente, se denominan *diastereoselectivas* aquellas reacciones o procesos que conducen preferentemente a uno de los diastereómeros posibles. Hay que hacer notar que un proceso enantioselectivo puede no tener ninguna reacción con tal carácter. Así, en la figura 9.22 se presenta una secuencia enantioselectiva en la que la creación de un centro estereogénico por alquilación de un anión supone una *reacción diastereoselectiva.*

En contraste con lo anterior, el uso del término *estereoespecífico* (y por extensión *enantioespecífico* o *diastereoespecífico)* ha sido en ocasiones motivo de confusión. Por convenio, se acepta que este término debe aplicarse solamente a las reacciones y procesos en los que la configuración del producto final está relacionada con la del producto de partida, debido a restricciones mecanísticas que obligan a seguir un curso determinado de reacción. La reacción de adición de bromo a dobles enlaces sería un ejemplo de ello (figura 9.23). No obstante, el término *enantioespecífico* se aplica en

ocasiones a las reacciones en las que únicamente uno de los enantiómeros de un racémico experimenta la reacción. En este caso se encuentran numerosas resoluciones cinéticas catalizadas por enzimas de elevada enantioselectividad (figura 9.12).

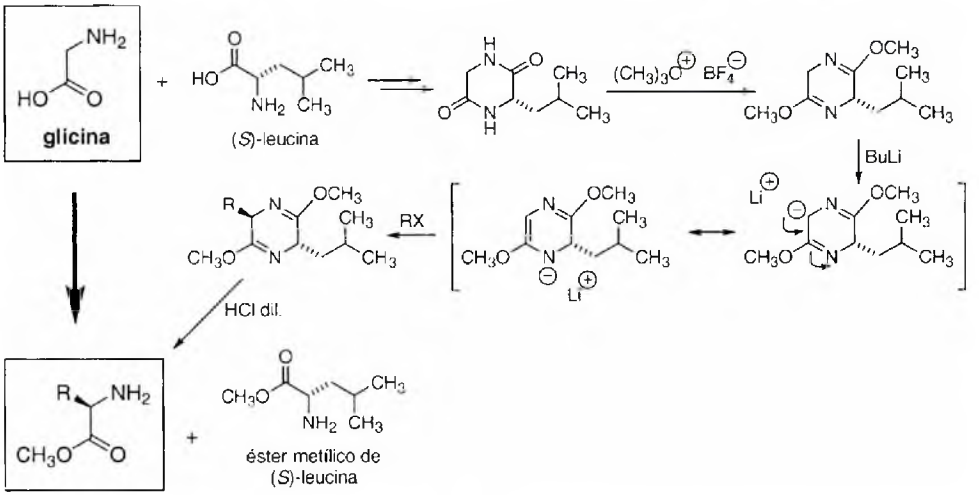


FIGURA 9.22. Secuencia enantioselectiva.

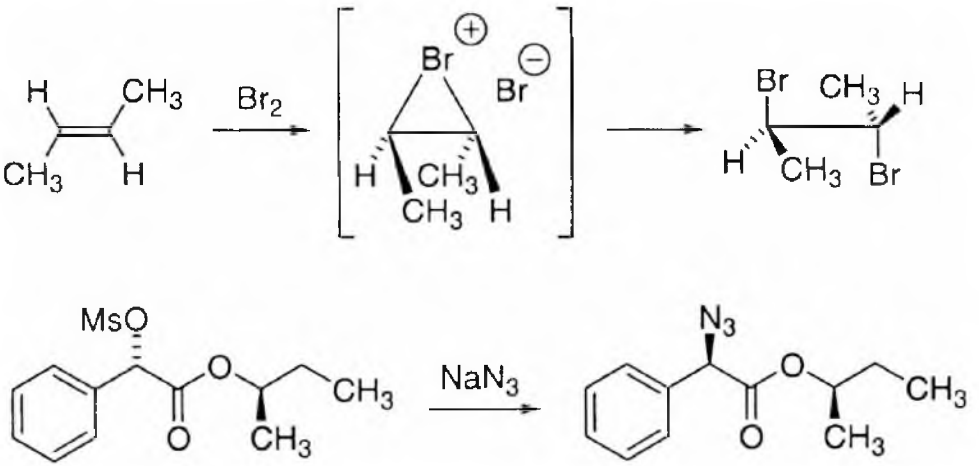


FIGURA 9.23. Reacciones estereoespecíficas.

9.3.2. *Técnicas utilizadas en síntesis asimétrica*

Se denomina *síntesis asimétrica* al proceso sintético que tiene como finalidad la

obtención selectiva de uno de los posibles isómeros de un determinado compuesto a partir de un sustrato proquiral. Existen técnicas diversas para conseguir este fin. Todas ellas tienen en común el hecho de requerir la participación de algún componente enantioméricamente puro. Desgraciadamente, dado el limitado conocimiento que, en ocasiones, se tiene del mecanismo de estereoselección, el resultado estereoquímico de los procesos involucrados suele explicarse *a posteriori*, siendo aún pocas las ocasiones en las que se puede aventurar el curso estereoquímico de la reacción con garantías de éxito.

Una de las técnicas más utilizadas consiste en unir temporalmente al sustrato proquiral una molécula enantioméricamente pura que actuará transfiriendo su quiralidad al producto final (*inducción asimétrica*). Se trata de llevar a cabo una reacción enantioselectiva a través de un proceso diastereoselectivo y, por tanto, diferenciar entre posiciones o caras diastereotópicas cuando éstas eran enantiotópicas en el sustrato original. Una vez conseguida la transformación, la molécula quiral, denominada aquí *auxiliar quiral*, se elimina. Éste es el papel que desempeña la (S)-leucina en la alquilación enantioselectiva del aminoácido glicina (figura 9.22) y del tartrato de metilo en la síntesis desarrollada por Laboratorios Zambón para la obtención del (S)-naproxeno (figura 9.24).

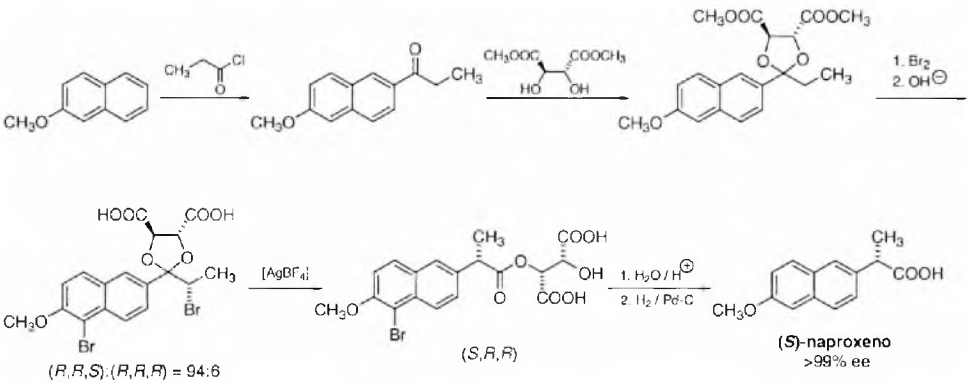


FIGURA 9.24. Proceso seguido por Zambon para la síntesis del (S)-naproxeno.

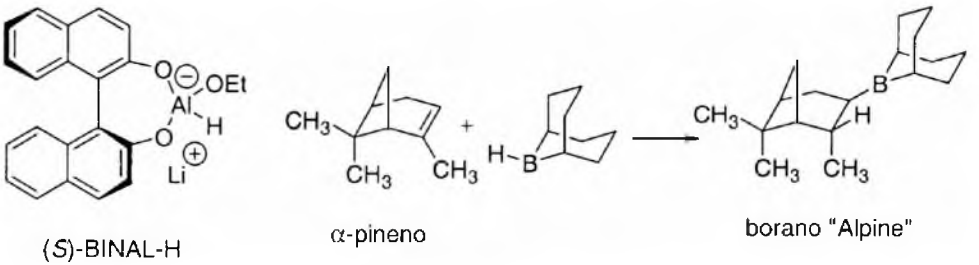
La utilización de auxiliares quirales tiene como inconveniente el hecho de ser necesarios en cantidades estequiométricas. Por este motivo resulta conveniente recuperarlos al final del proceso con el fin de poder utilizarlos nuevamente. Otro de los inconvenientes de esta técnica estriba en la necesidad de alargar la secuencia sintética en dos etapas, la introducción y la eliminación del auxiliar quiral. No obstante, hay que destacar que puede alcanzarse la síntesis de compuestos con elevados excesos enantioméricos, ya que es posible llevar a cabo etapas de purificación de los intermedios. En este estadio, las impurezas y el producto deseado guardan una relación

diastereomérica, por lo que se pueden utilizar para ello técnicas separativas convencionales.

En ocasiones, la quiralidad reside en los reactivos que intervienen en la reacción en la que se pretende crear un nuevo centro estereogénico. A modo de ejemplo se pueden citar algunos *reactivos quirales* como los agentes reductores (*S*)-BINAL-H y el borano "Alpine" (figura 9.25).

En la figura 9.26 se muestra el mecanismo de reducción de grupos carbonilo por parte del borano "Alpine". Se puede observar que en este caso la estereoselección implica la diferenciación de las caras enantiotópicas del compuesto carbonílico (en el capítulo 12, apartado 12.3.1 se describen otros reactivos de boro relacionados).

No obstante, al igual que ocurre con el uso de auxiliares quirales, el empleo de reactivos quirales requiere su presencia en cantidades estequiométricas. Su casi siempre elevado precio y las generalmente escasas posibilidades de recuperarlos al final de la reacción han hecho crecer el interés hacia aquellos procesos en los que la estereoselección se produce por parte de compuestos que se utilizan en cantidades catalíticas, los *catalizadores quirales*. En la figura 9.27 se muestran ejemplos de reacciones en las que intervienen catalizadores quirales que actúan diferenciando caras o posiciones enantiotópicas. Los capítulos 11 y 12 se dedican a su estudio detallado.



(*S*)-BINAL-H α-pineno borano "Alpine"

FIGURA 9.25. Reactivos quirales.

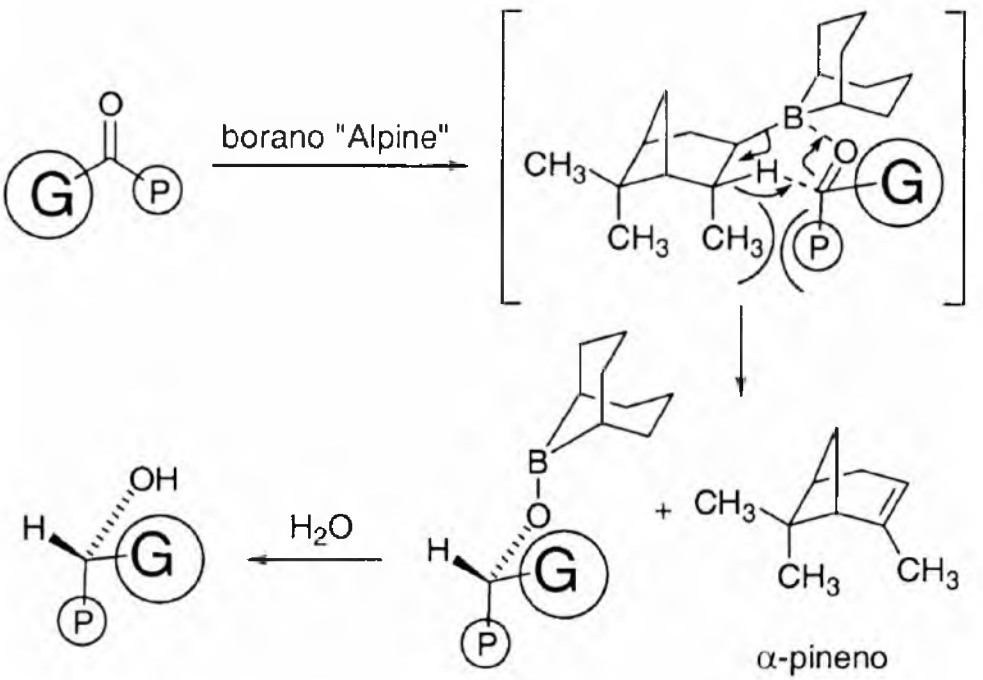


FIGURA 9.26. Reducción de grupos carbonilo con el borano "Alpine".

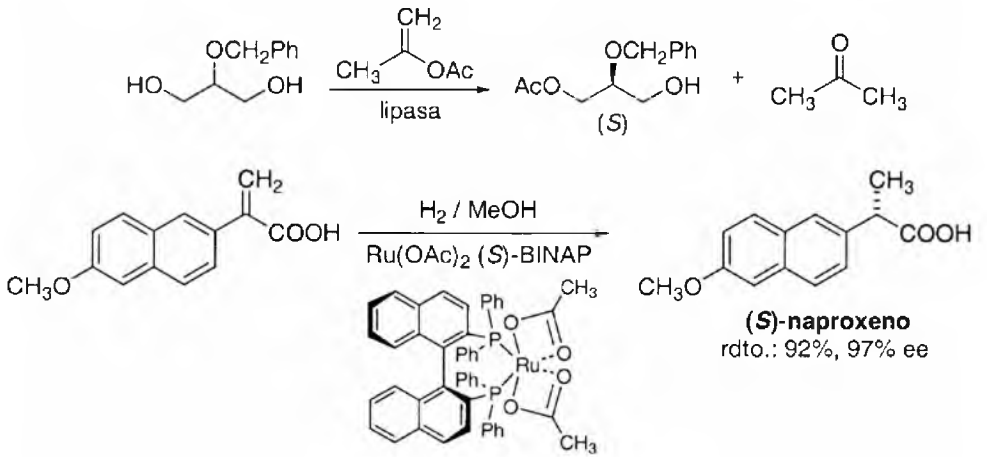


FIGURA 9.27. Reacciones cuyos catalizadores son quirales.

10
Síntesis a partir de la reserva quiral

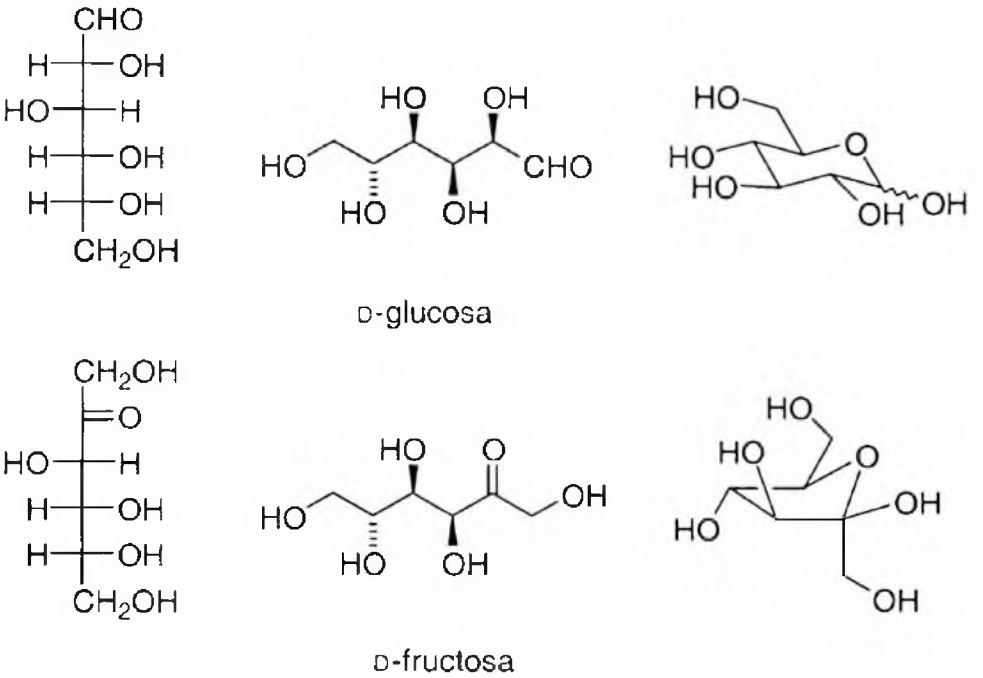
La denominada reserva quiral (*chiral pool)* comprende una serie de compuestos enantioméricamente puros que suelen obtenerse de manera asequible y en gran cantidad a partir de fuentes naturales. Durante años, la utilización de productos de partida procedentes de la reserva quiral ha representado uno de los recursos más utilizados para la obtención de compuestos quirales. Aún hoy en día, la metodología que conlleva la síntesis a partir de compuestos del *pool* quiral tiene una importancia nada desdeñable a pesar del crecimiento y desarrollo de otras estrategias alternativas. No obstante, uno de los inconvenientes que suele atribuirse a la síntesis de un compuesto quiral a partir de un precursor de la reserva quiral es el elevado número de transformaciones que suele requerir dicho proceso. Además, debe realizarse un seguimiento analítico de los centros estereogénicos presentes en el precursor, así como de la configuración de los nuevos centros que se puedan crear en la molécula, sobre los que la quiralidad preexistente puede ejercer un cierto control. Sin embargo, el potencial de la reserva quiral es más amplio que su mera utilización como compuestos que puedan ser incorporados en la elaboración de una nueva molécula quiral (bloques estructurales o *building blocks).* Debe tenerse en cuenta que la reserva quiral también es fuente de agentes de resolución, de auxiliares quirales, de ligandos enantioméricamente puros para su empleo en catalizadores, así como de reactivos quirales que se podrán utilizar en reacciones enantioselectivas.

La reserva quiral comprende diversos tipos de compuestos. Los más significativos son los carbohidratos, los hidroxiácidos, los aminoácidos, los terpenos y los alcaloides, algunos de ellos obtenidos a través de procesos de fermentación. Además, existen compuestos que, pese a ser productos no naturales procedentes de procesos de resolución química, son de fácil acceso y se consideran asimismo integrantes de la reserva quiral.

10.1. Carbohidratos y sus derivados

Con diferencia, los carbohidratos y sus derivados constituyen la fuente más abundante de compuestos enantioméricamente puros y son los componentes de la reserva quiral más utilizados como *building blocks.*

Los carbohidratos naturales tienen configuración D (véase el capítulo 9), siendo los monosacáridos D-*glucosa* y D-*fructosa* los que se producen en mayor cantidad (figura 10.1).



FLGURA 10.1. Representaciones alternativas para los monosacáridos D-glucosa y D-fructosa.

La D-glucosa, una hexoaldosa, se obtiene industrialmente por hidrólisis del almidón o bien del disacárido sacarosa, en cuyo caso va acompañada de la D-fructosa (figura 10.2).

La D-fructosa, una hexocetosa, se obtiene también por hidrólisis de la sacarosa o bien a partir del polisacárido inulina. Alternativamente la D-glucosa se puede isomerizar a D-fructosa en medio alcalino o mediante la D-glucosa isomerasa (figura 10.3).

Los correspondientes polioles procedentes de la reducción, por hidrogenación catalítica, de la glucosa y de la fructosa resultan igualmente de gran utilidad sintética. Así, el D-*sorbitol* se obtiene por hidrogenación catalítica de la D-glucosa, utilizando níquel-Raney como catalizador, o bien como una mezcla 3:1 junto con el D-*manitol,* por hidrogenación del azúcar invertido (mezcla 1:1 de glucosa y fructosa procedente de la hidrólisis de sacarosa) (figura 10.4).

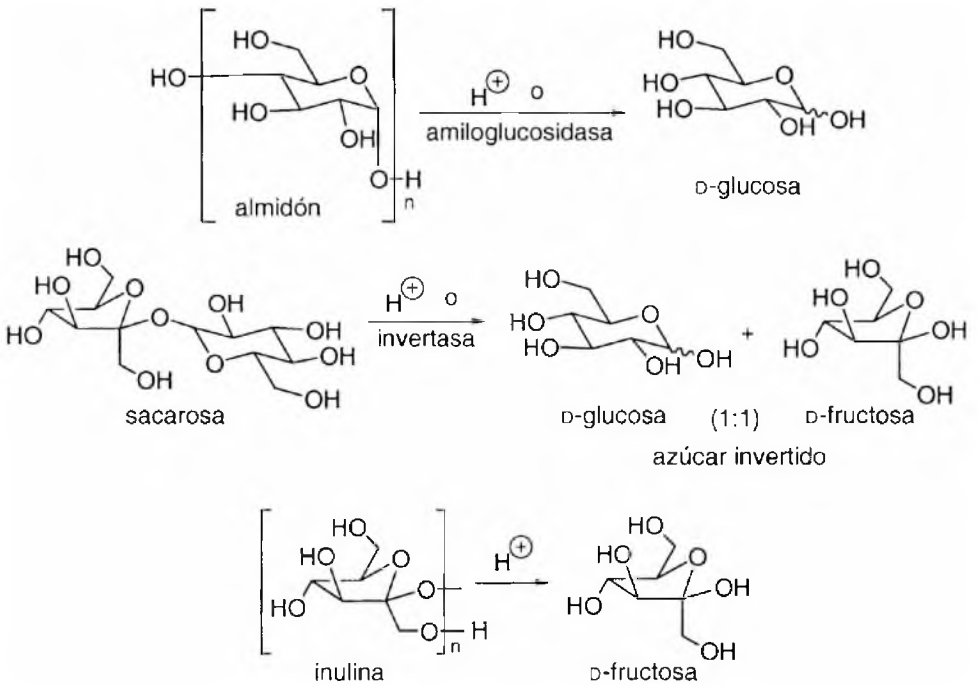


FIGURA 10.2. Métodos de obtención poro los monosacáridos D-glucosa y D-fructosa.

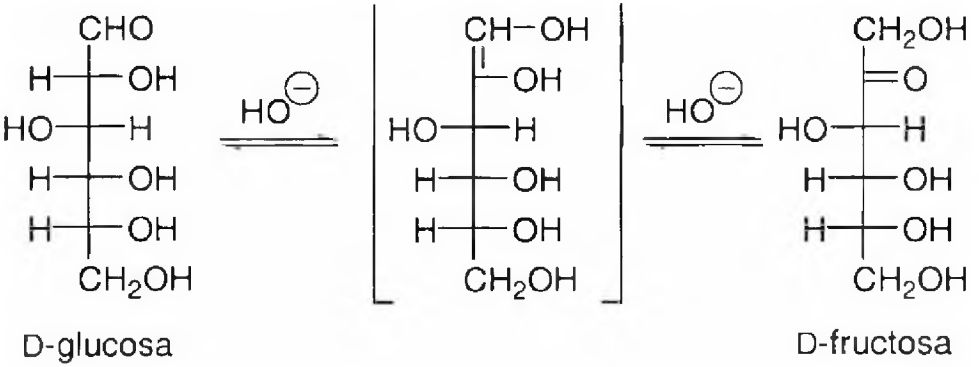


Figura 10.3 Isomerización de D-glucosa a D-fructosa.

El D-sorbitol se utiliza ampliamente como aditivo alimentario (sustituto del azúcar para diabéticos) y es el producto de partida en la producción de *ácido ascórbi-co* (vitamina C) (figura 10.5). Este proceso constituye uno de los primeros ejemplos de utilización de la reserva quiral en la síntesis y producción industrial de un compuesto

enantioméricamente puro. En la actualidad, la producción de ácido ascórbico es tan elevada que puede considerarse este compuesto como un integrante más de la reserva quiral.

Además del ácido ascórbico, pueden obtenerse otros compuestos por oxidación de la glucosa, principalmente a través de procesos de fermentación. Entre ellos, destaca el ácido 2-oxo-D-glucónico, precursor en la síntesis del *ácido isoascórbico* (figura 10.6), un diastereómero del ácido ascórbico.

Uno de los inconvenientes del uso de carbohidratos como precursores sintéticos de compuestos enantioméricamente enriquecidos es la presencia en su estructura de un considerable número de grupos funcionales de un carácter químico muy próximo. Además, en muchos casos, no se requieren todos los centros estereogénicos del carbohidrato, por lo que deben eliminarse en el transcurso de la síntesis. Por este motivo, los compuestos de tres átomos de carbono obtenidos por degradación de los carbohidratos más comunes (hexosas) y un único centro estereogénico de configuración conocida resultan de gran interés. Entre estos compuestos, cabe destacar diversos derivados del glicerol, convenientemente protegido, del gli-ceraldehído o de la epiclorhidrina. En la figura 10.7 se muestra la secuencia que conduce a compuestos de este tipo a partir del D-manitol.

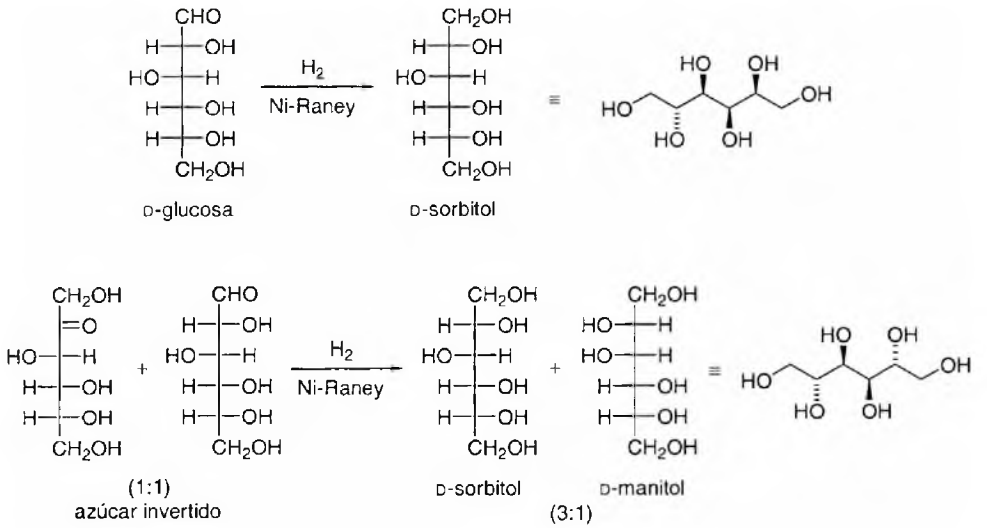


Figura 10.4 Hidrogenación catalítica de monosacaridos.

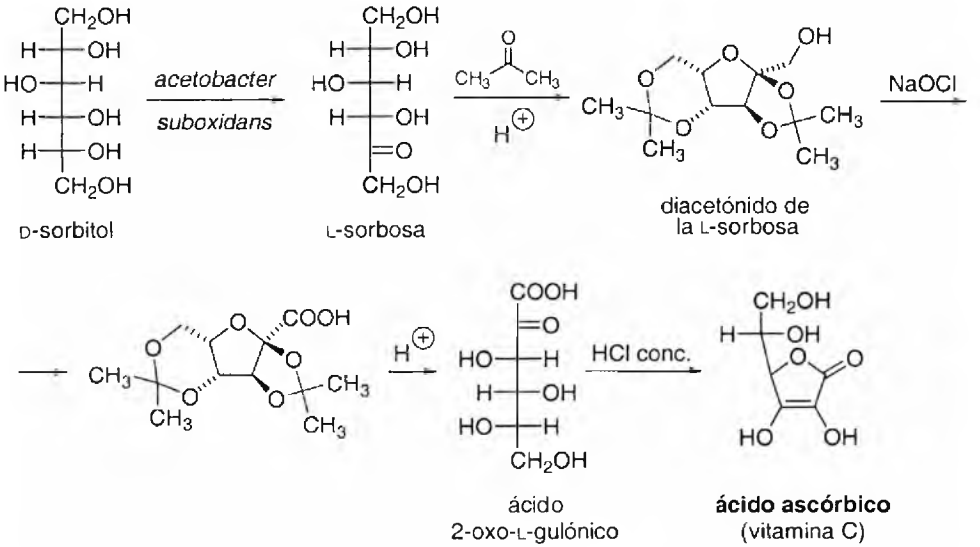


Figura 10.5 Proceso de Reichstein-Grussner para la preparacion de acido ascorbico.

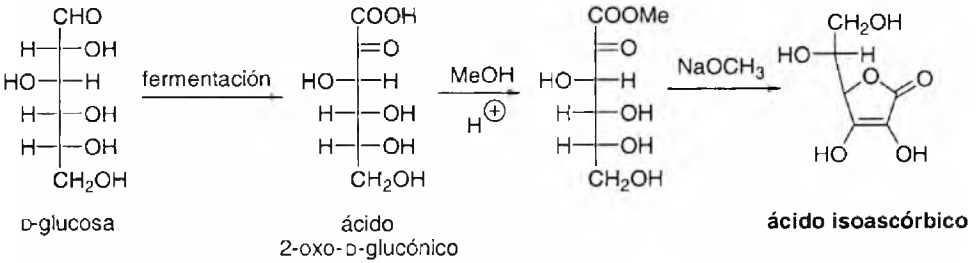


FIGURA 10.6. Proceso de obtención de ácido isoascórbico a partir de D-glucosa.

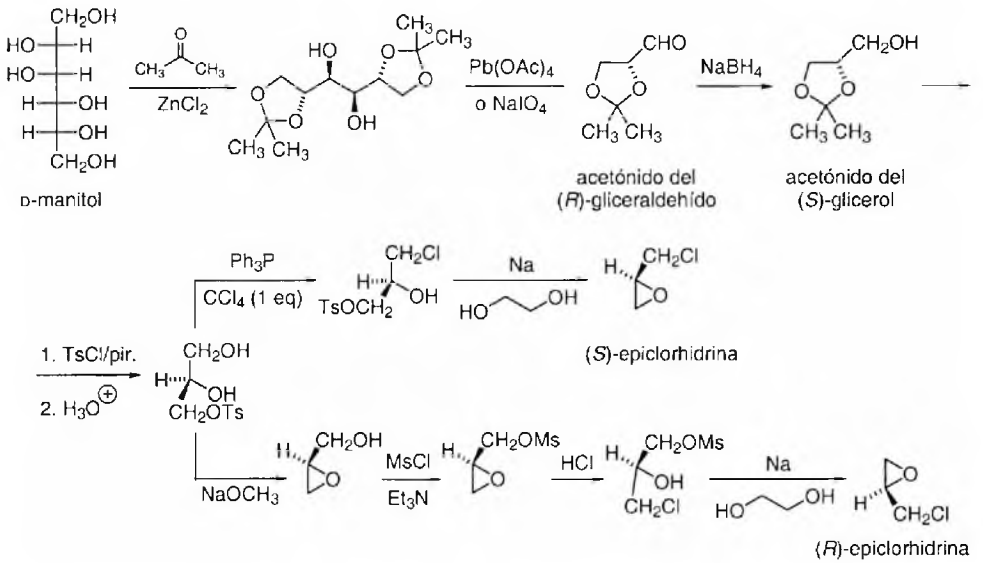


FIGURA 10.7 Secuencia que proporciona compuestos quirales de tres atomos de carbono a partir de D-manitol.

Este poliol resulta un producto de partida muy adecuado dada su simetría C2. Así, su escisión entre los átomos de carbono 3 y 4 conduce a dos fragmentos iguales, lo que permite aprovechar la configuración de dos de los centros estereogénicos de cada molécula. La rotura oxidante puede llevarse a cabo alternativamente con tetraacetato de plomo o con peryodato sódico en cantidades estequiométricas, previa protección del poliol en forma de diacetónido. Así se obtiene el acetónido del (R)-gliceraldehído que puede transformarse posteriormente en (*S*)-o (*R*)-epiclorhidrina.

También a partir del diacetónido del D-manitol, por tratamiento con hipoclo-rito sódico en presencia de un catalizador de rutenio, se obtiene el correspondiente derivado del ácido glicérico (figura 10.8).

La ventaja de este método frente a los anteriores estriba en su carácter catalítico, que supone la reducción drástica de la cantidad de materiales tóxicos a manipular. Alternativamente, el acetónido del (*R*)-gliceraldehído, así como su enantió-mero, pueden obtenerse a partir del ácido ascórbico e isoascórbico, respectivamente (figura 10.9).

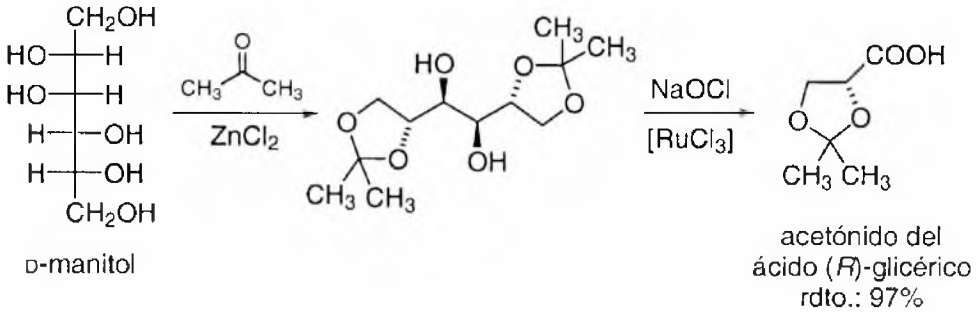


FIGURA 10.8. Obtención del acetónido del ácido (*R*)-glicérico a partir de D-manitol.

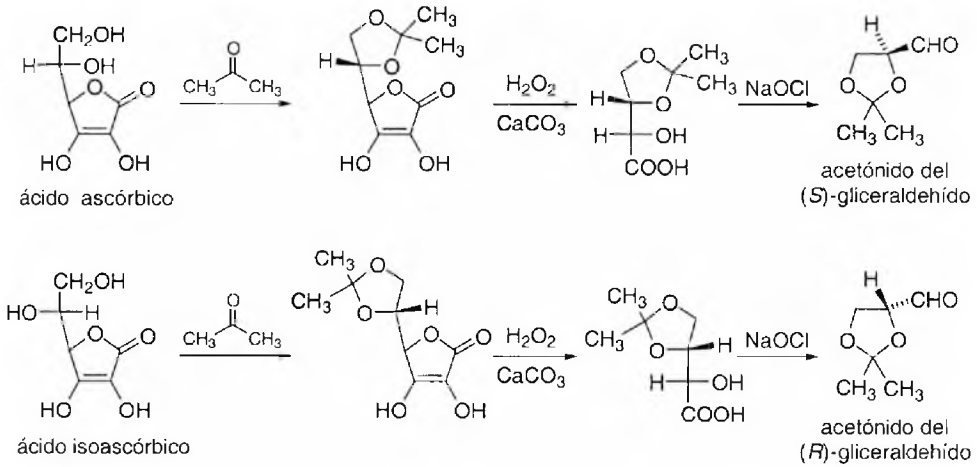


FIGURA 10.9. Obtención de los acetónidos de gliceraldehído enantiómeros a partir de los ácidos ascórbico e isoascórbico

Hoy en día, los compuestos quirales de tres átomos de carbono como los anteriores son accesibles también a través de otras metodologías como la resolución cinética enzimática de los esteres racémicos del glicidol o la epoxidación de Sharpless del alcohol alílico (figura 10.10), reacción que se estudiará en el capítulo 12. Ambos métodos resultan más rápidos que la obtención a partir del manitol, aunque en el último caso la enantioselectividad de la reacción no es lo elevada que sería de desear (sólo el 90% ee). Sin embargo, la pureza enantiomérica del compuesto puede incrementarse notablemente (99% ee) por cristalización del tosilato o m-nitrobencenosulfonato de la mezcla de enantiómeros obtenida de la reacción de Sharpless. Así pues, la facilidad con la que puede accederse a estos compuestos los convierte en productos de partida adecuados para la introducción de un centro estereogénico de configuración determinada en una

molécula.

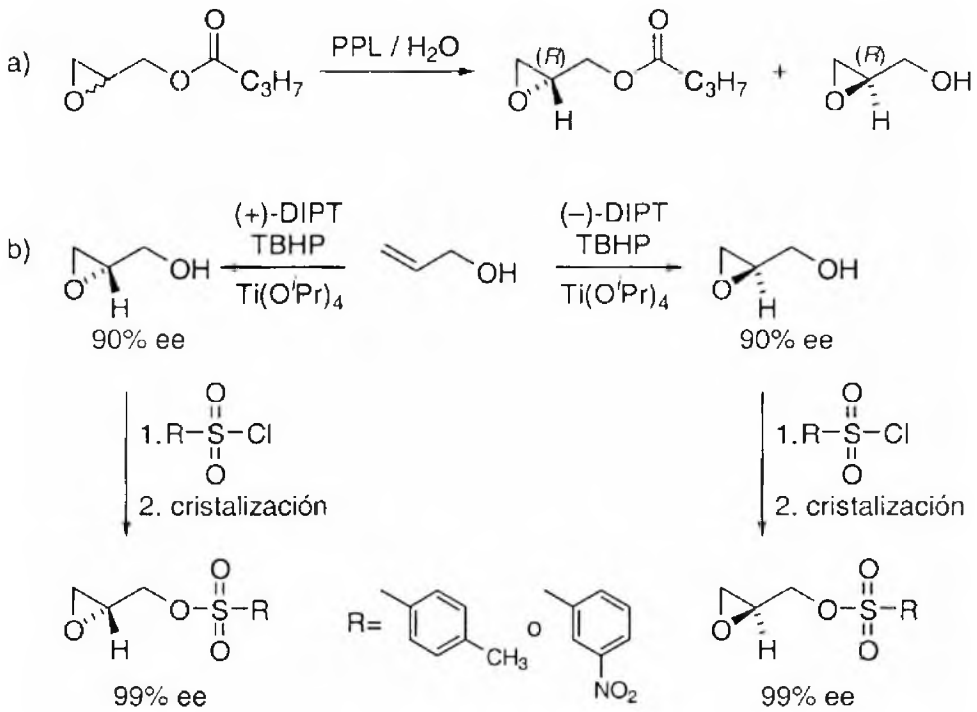


FIGURA 10.10. Obtención de derivados del glicidol por: a) resolución cinética enzimática y b) epoxidación de Sharpless. (PPL, lipasa de páncreas porcino; DIPT, tartrato de diisopropilo; TBHP, hidro-peróxido de tere-butilo.)

Una cuestión a tener en cuenta a la hora de utilizar estos reactivos es el mantenimiento de la configuración del centro estereogénico durante el proceso sintético. Así, cuando el centro estereogénico se vea involucrado en la reacción, ésta debe seguir un curso estereoquímico estrictamente controlado, como ocurre con las reacciones de sustitución nucleófila que transcurren a través de un mecanismo bimolecular (SN2). No obstante, en ocasiones esto no es suficiente para conservar la integridad de la configuración. En moléculas como los sulfonatos de la figura 10.10 o la epiclorhidrina (figura 10.7), el mantenimiento o inversión de la configuración del centro estereogénico depende además de la regioselectividad del nucleófilo empleado, así como de las condiciones de reacción (tipo de base, disolvente, etc.) (figura 10.11).

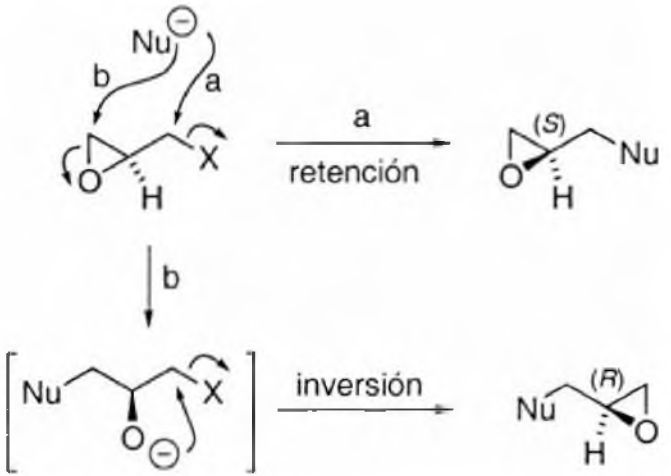


FIGURA 10.1 1. Reacciones de sustitución nucleófila sobre derivados quirales del glicidol.

Se ha podido comprobar que los sulfonatos (X: -0-S02-R) reaccionan preferentemente por sustitución de este grupo y, por tanto, con *retención de la configuración* en el centro estereogénico (a). Sin embargo, la situación no es tan clara cuando el grupo X es un halógeno. En ese caso, una disminución de la regioselectividad en la reacción llevaría a la reducción del exceso enantiomérico del producto obtenido.

Existen muchos compuestos biológicamente activos que contienen una estructura de tres átomos de carbono con un centro estereogénico en la posición central. Entre ellos, cabe destacar la familia de los bloqueadores (ß-adrenérgicos de tipo ariloxipropanolamina, así como los análogos de los fosfolípidos de membrana, entre muchos otros (figura 10.12).

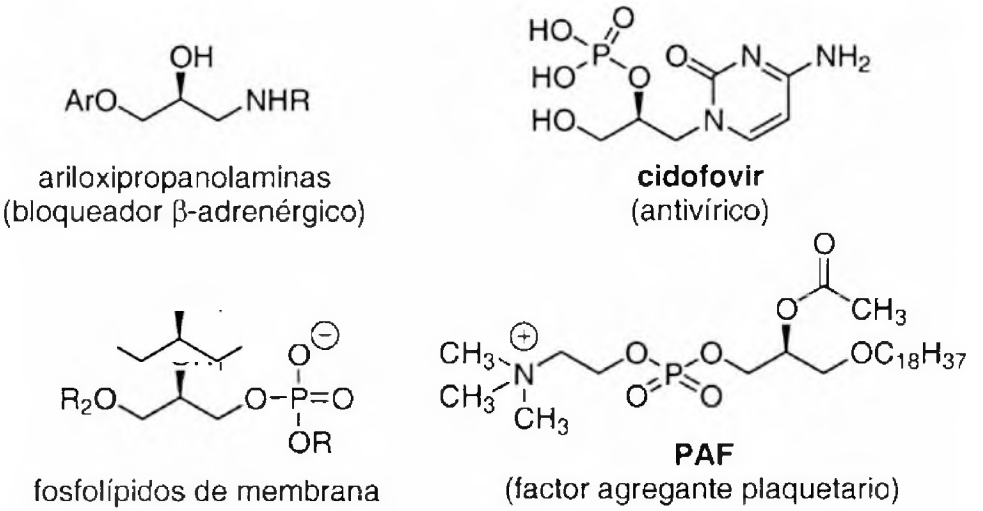


FIGURA 10.12. Estructuras generales de compuestos biológicamente activos en los que un centro estereogénico ocupa la posición central de una unidad de tres átomos de carbono.

A modo de ejemplo, se presenta la síntesis del *lubeluzol*, un inhibidor de la liberación de glutamato que se encuentra en fase clínica (fase III), y de la *(R)-tobori-nona*, un inhibidor de la fosfodiesterasa III (figura 10.13). En el primer caso se utiliza el tosilato de (S)-glicidilo sobre el que tiene lugar la sustitución del grupo tosi-loxi por parte del fenóxido nucleófilo. Para la (*R*)-toborinona se utiliza la (S)-epiclorhidrina, sobre la que se promueve la apertura del epóxido por parte del fenóxido.

10.2. Hidroxiácidos

A partir de la glucosa, se obtienen diversos hidroxiácidos quirales por procesos de fermentación. Entre ellos se encuentra el ácido 2-ceto-D-glucónico, que se emplea en la obtención del ácido isoascórbico, así como ambos del *ácido láctico* (figura 10.14).

La producción mundial del isómero (S) del ácido láctico es muy superior a la de su enantiómero, ya que se usa profusamente como aditivo alimentario. En cuanto a su aplicación sintética, si bien el isómero (S) se utiliza en la preparación del herbicida *(R)-flamprop* (figura 10.15), el isómero *(R)* es el más utilizado.

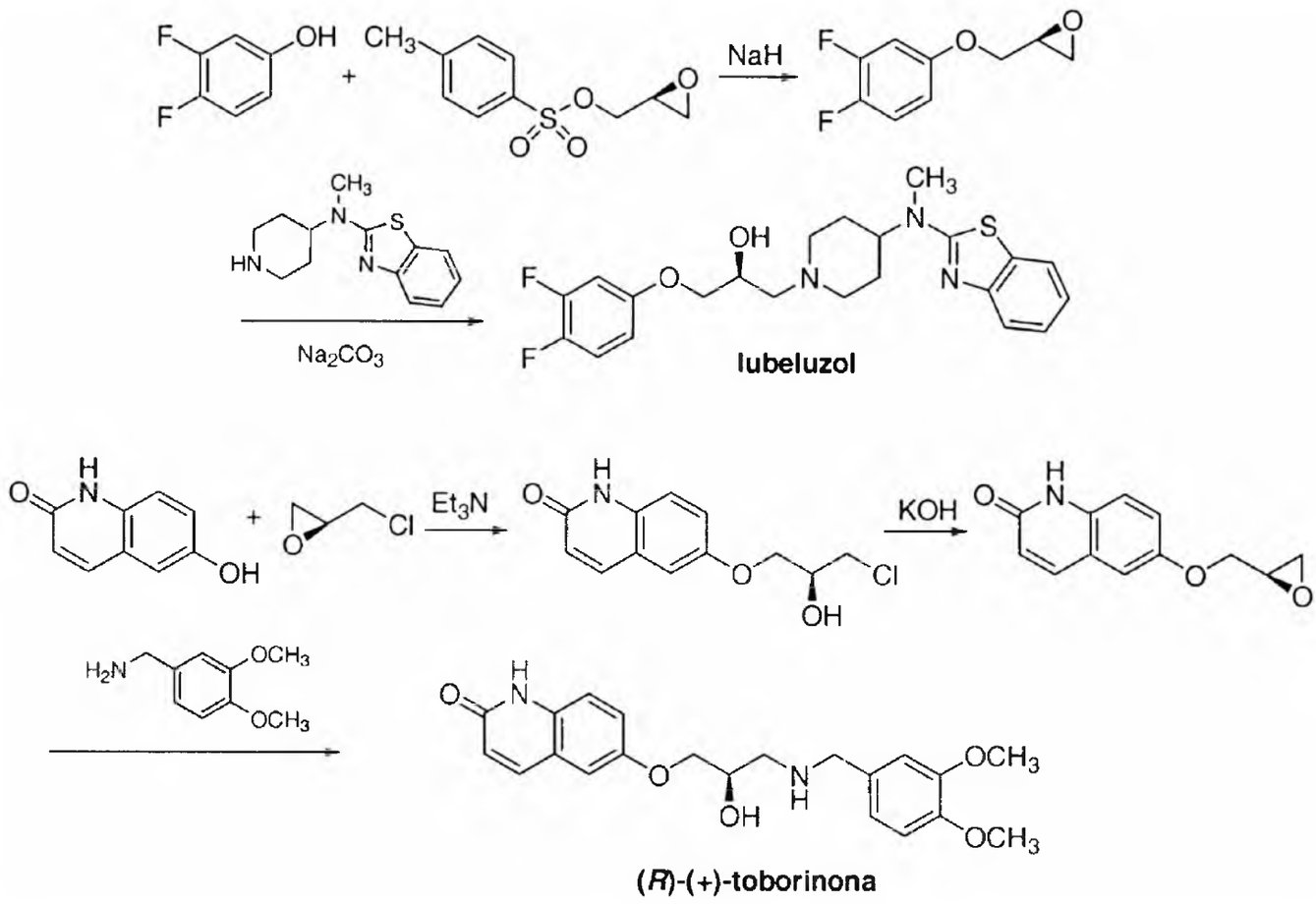


FIGURA 10.13. Síntesis de lubeluzol y de la (R)-toborinona.

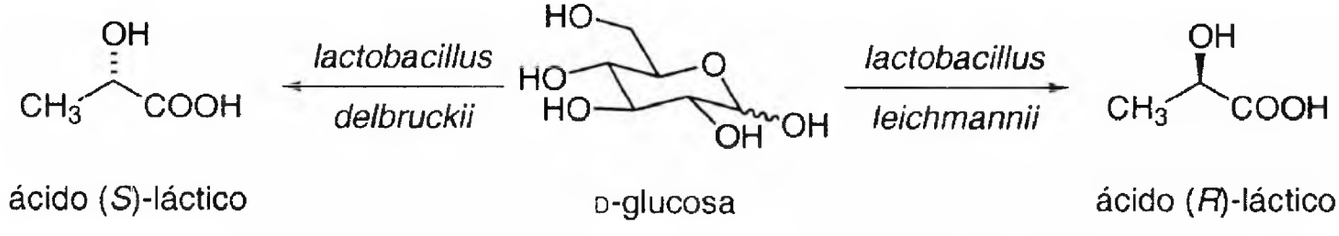


FIGURA 10.14. Obtención de ambos enantiómeros del ácido láctico por fermentación de la glucosa.

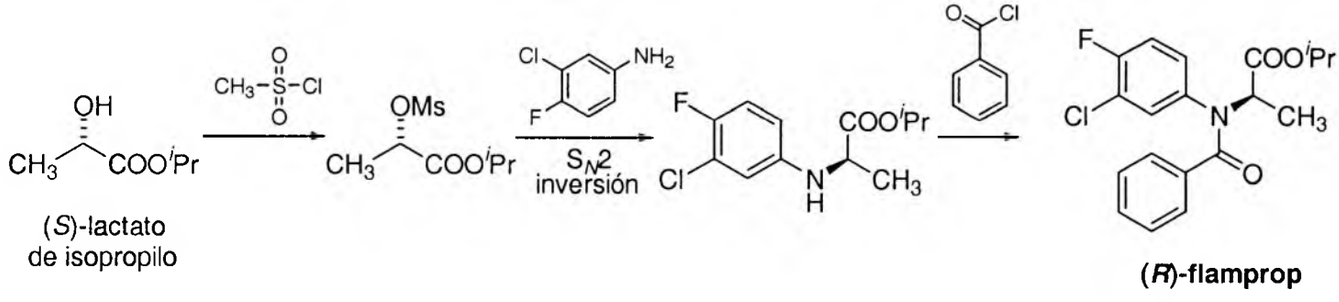


FIGURA 10.15. Preparación del herbicida (fi)-flamprop.

Una de las principales aplicaciones del ácido (*R*)-láctico es la preparación del ácido (*S*)-2-cloropropiónico, intermedio clave en la síntesis del enantiómero activo de diversos

herbicidas derivados del ácido 2-ariloxipropiónico (figura 10.16). El proceso transcurre con la doble inversión del centro estereogénico. El tratamiento de ésteres del ácido (*R*)-láctico con cloruro de tionilo, en presencia de dimetil-formamida, transcurre con inversión de la configuración del centro estereogénico, que vuelve a invertirse en la sustitución nucleófila del cloruro por parte del fenóxido apropiado.

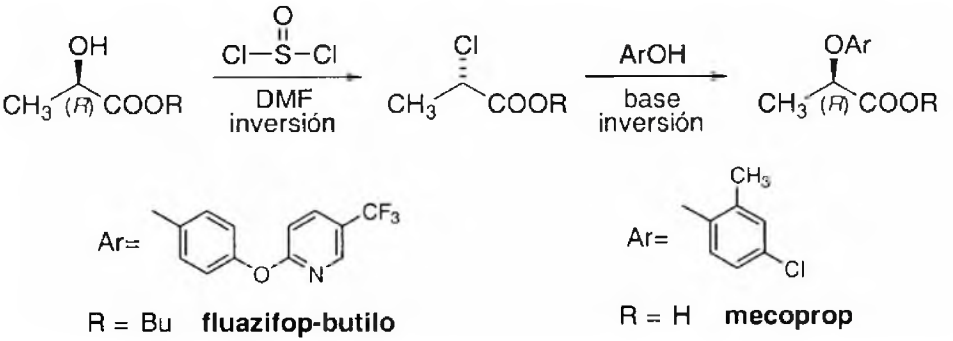


FIGURA 10.16. Obtención de ácidos (*R*)-2-ariloxipropión¡cos herbicidas.

El ácido (S)-2-cloropropiónico también se produce a gran escala a partir del ácido racémico por un proceso de resolución cinética catalizado por una deshalo-genasa (figura 10.17). Este proceso enzimático ha ido relegando paulatinamente la utilización del ácido (*R*)-láctico para este fin.

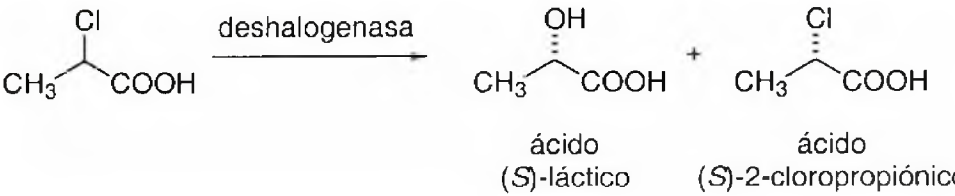


FIGURA 10.17. Obtención del ácido (*S*)-2-cloropropiónico por resolución cinética enzimática.

El *ácido málico* es otro de los hidroxiácidos que pueden obtenerse a partir de la fermentación de la glucosa o por un proceso de síntesis asimétrica. No obstante, resulta más económica su producción a partir del *ácido fumárico*. La hidratación enantioselectiva de éste la cataliza una fumarasa que produce el *Brevibacterium ammoniagenes* (figura 10.18). Se trata también de un proceso fermentativo.

El ácido málico, aunque se ha utilizado como producto de partida en la síntesis de algunos compuestos quirales (figura 10.19), se utiliza sobre todo como agente de resolución por cristalización, al igual que el *ácido tartárico*.

El ácido tartárico se obtiene a partir del proceso de producción de vino y se utiliza

profusamente en la obtención de compuestos enantioméricamente puros a través de distintas metodologías. Así, resulta un buen agente de resolución en procesos de cristalización. También se ha utilizado como auxiliar quiral (véase la figura 9.24), como ligando quiral para catalizadores o en la preparación de éstos (figura 10.20). En este contexto cabe destacar la utilización de los tartratos como fuente de quiralidad en la reacción de epoxidación de alcoholes alílicos de Sharpless (figura 10.10 y capítulo 12).

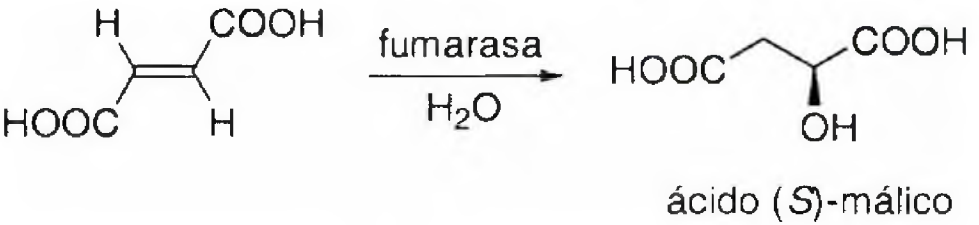


FIGURA 10.18. Obtención del ácido (S)-málico.

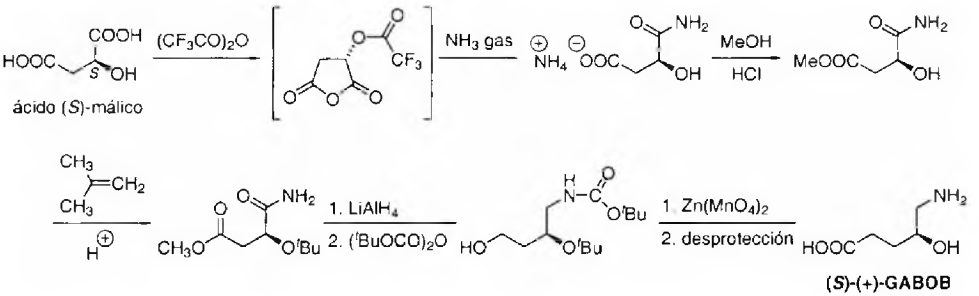


FIGURA 10.19. Síntesis del (S)-GABOB, análogo del GABA, a partir del ácido (S)-málico.

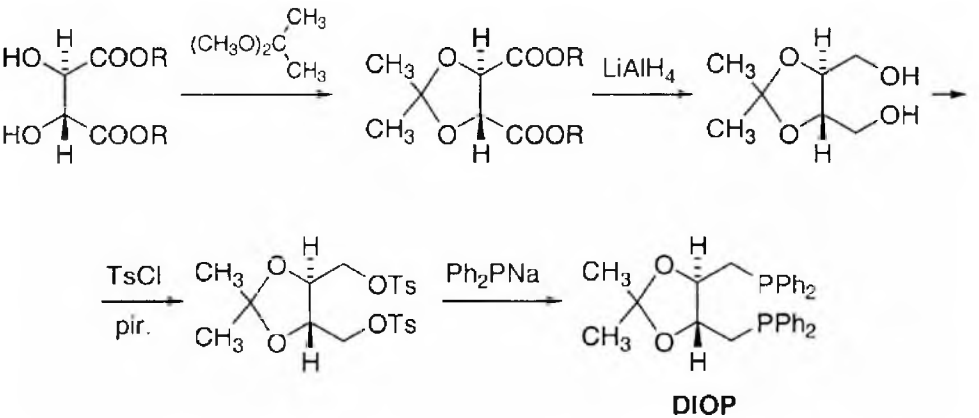


FIGURA 10.20. Síntesis del DIOP, una fosfina quiral utilizada como ligando en catalizadores.

10.3. Aminoácidos

Los α-aminoácidos proteinogénicos se obtienen en grandes cantidades en procesos de fermentación. Se utilizan para ello microorganismos de cepas mutantes que se seleccionan especialmente. Las mutaciones que facilitan la producción de aminoácidos de forma económicamente explotable suelen afectar al proceso de control *feed-back* que impide la sobreproducción de un determinado aminoácido en los microorganismos originales. Esta técnica, utilizada por primera vez para la obtención del ácido L-glutámico, permite ahora disponer en cantidad de los 19 aminoácidos proteinogénicos.

Los aminoácidos, junto con los carbohidratos, son los compuestos más utilizados en la construcción de nuevas moléculas quirales. No obstante, estos compuestos se utilizan mayoritariamente en la obtención de péptidos sintéticos de pequeño tamaño o análogos de los mismos *(peptidomiméticos*, véase el capítulo 16), en los que los aminoácidos se incorporan como tales o con muy escasas modificaciones estructurales. Éste es el caso de numerosos inhibidores de proteasas, como los inhibidores del ECA (enzima convertidor de angiotensina) o de la proteasa del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) (figura 10.21).

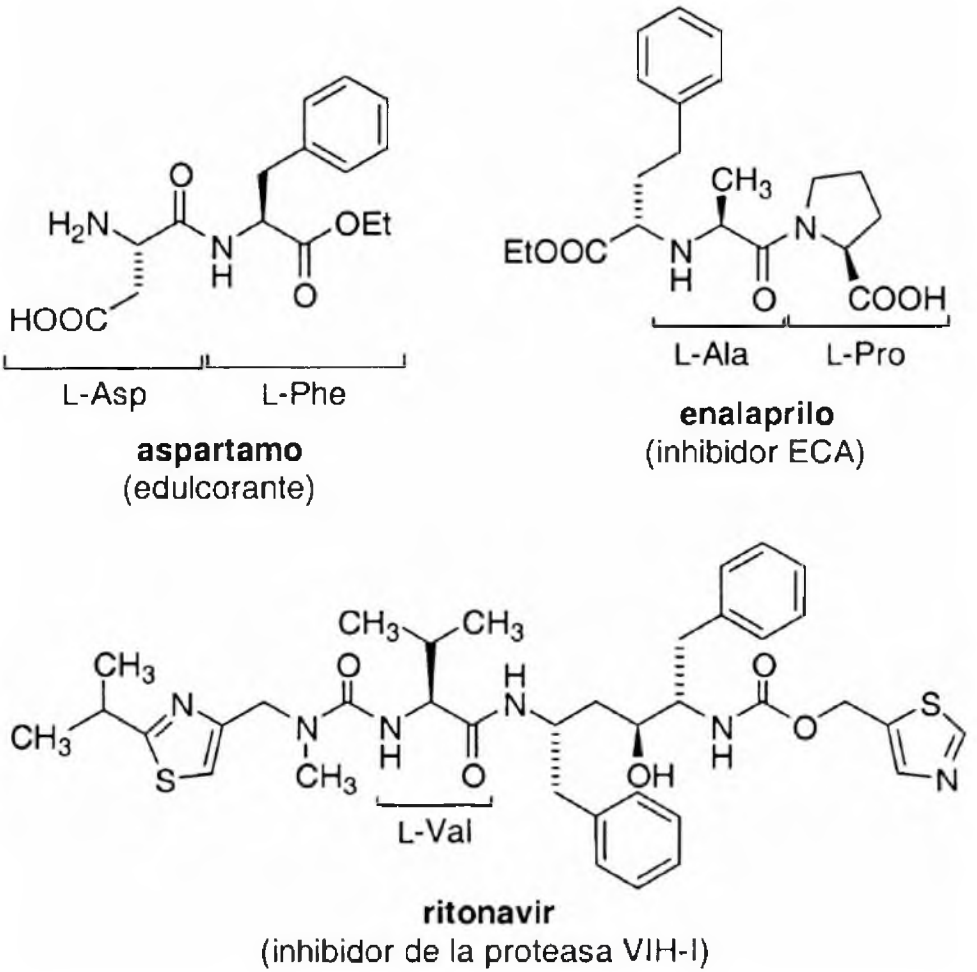


FIGURA 10.21. Compuestos biológicamente activos que incorporan aminoácidos en su estructura.

Sin embargo, en ocasiones también se utilizan como productos de partida para otro tipo de compuestos. A modo de ejemplo, en la figura 10.22 se muestra la síntesis del antihipertensor *enalaprilo* a partir de los aminoácidos L-alanina y L-prolina.

Uno de los aminoácidos que resulta más versátil desde el punto de vista sintético es la L-serina, cuya funcionalización permite su fácil transformación en diversos aminoácidos de configuración no natural (figura 10.23). La etapa clave del proceso es la conversión del grupo carboxilato de la serina en cetona por adición de un exceso de reactivo organolítico.

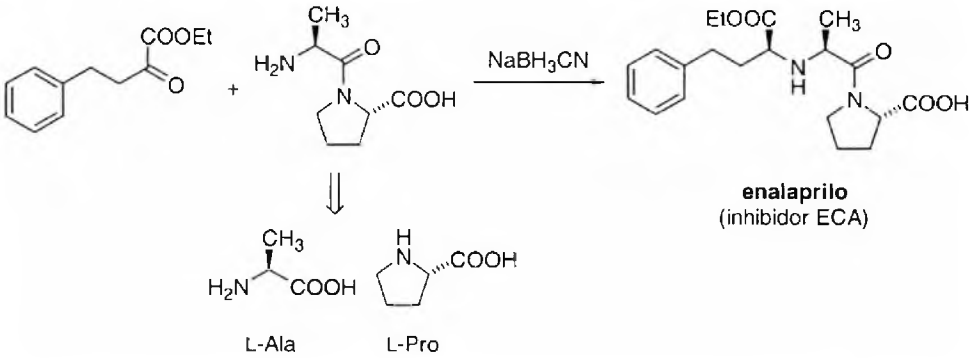


FIGURA 10.22. Síntesis del enalaprilo.

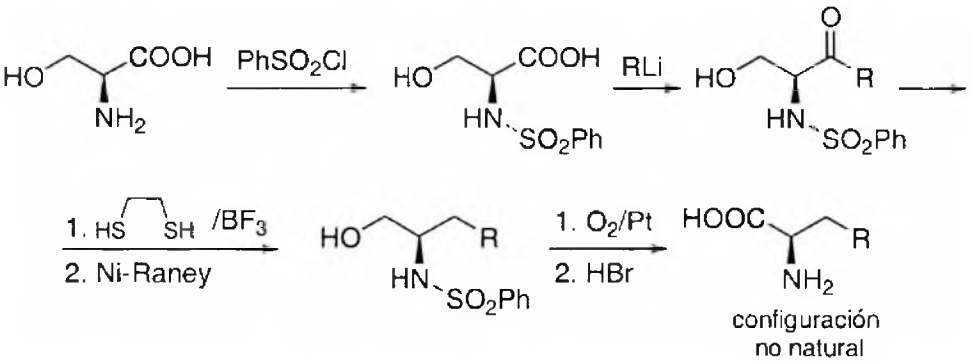


FIGURA 10.23. Conversión de la L-serina en aminoácidos de configuración no natural.

Otros aminoácidos no naturales, como la (S)-fenilglicina o su derivado 4-hidroxilado, de amplia utilización en antibióticos semisintéticos, pueden obtenerse por cristalización de la mezcla de sales diastereoméricas formadas por reacción con el ácido canforsulfónico, análogamente a como se indica en figura 9.9.

10.4. Terpenos

A diferencia de los carbohidratos y de los aminoácidos, los terpenos no suelen incorporarse en la construcción de nuevas moléculas. Esto se debe a su escasa funcionalización y a su particular esqueleto carbonado, que hacen difícil su modificación hasta el producto deseado. Así pues, los terpenos suelen utilizarse como precursores de agentes de resolución o como fuente de quiralidad en catalizadores para síntesis asimétrica.

Otro de los inconvenientes de los terpenos es que no siempre se puede disponer de los mismos con las purezas química y enantiomérica deseables. La mayor parte de

terpenos con utilidad en la síntesis de compuestos enantioméricamente enriquecidos son los monoterpenos (terpenos de 10 átomos de carbono). Una de las principales fuentes de terpenos es la esencia de trementina (aguarrás), cuya composición depende de la procedencia. En general, los compuestos mayoritarios son el *ß-pineno* y el *α-pineno*, que se encuentran en proporciones variables (figura 10.24). Respecto al α-pineno, ya se ha comentado su papel en algunos reactivos quirales, como el borano "Alpine".

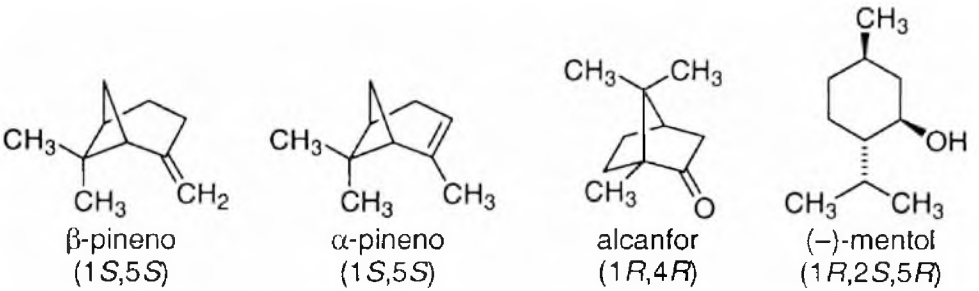


FIGURA 10.24. Algunos terpenos utilizados en la obtención de compuestos enantioméricamente enriquecidos.

Otro de los terpenos de amplia utilización en síntesis es el *alcanfor*, procedente de la madera del árbol del alcanfor. Este monoterpeno se utiliza ampliamente como producto de partida para la obtención de derivados, algunos de los cuales, por ejemplo el ácido canforsulfónico (figura 9.8), se utilizan ampliamente como agentes de resolución. Otros derivados, como la bornano-10,2-sultama (figura 10.25), encuentran aplicación como auxiliar quiral (figura 10.26). La amplia utilización de estos derivados es fruto de su carácter sólido cristalino, que permite su obtención con una elevada pureza.

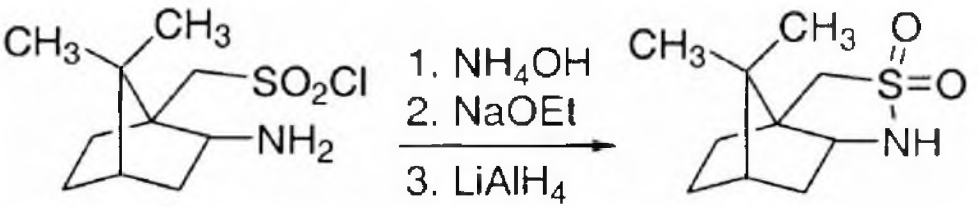
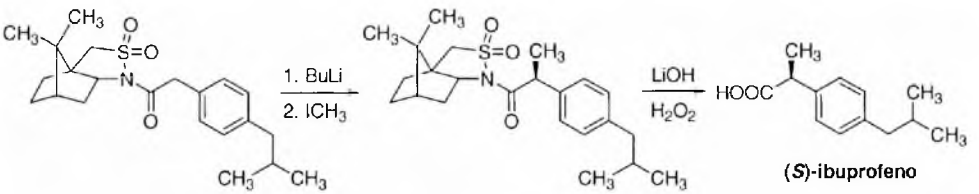


FIGURA 10.25. Obtención de la bornano-10,2-sultama a partir del ácido canforsulfónico.



(83% rdto.; 95% ee)

FIGURA 10.26. Utilización de la bornano-10,2-sultama como auxiliar quiral.

También el (—)-*mentol* se utiliza ampliamente como auxiliar quiral. Hoy en día, la elevada demanda de este monoterpeno ha impulsado el desarrollo de procesos sintéticos que permiten su obtención a gran escala. En la figura 10.27 se indica uno de los más recientes, en el que la etapa clave del proceso es la isomerización, catalizada por un complejo quiral de rodio, de una alilamina proquiral a una enamina quiral.

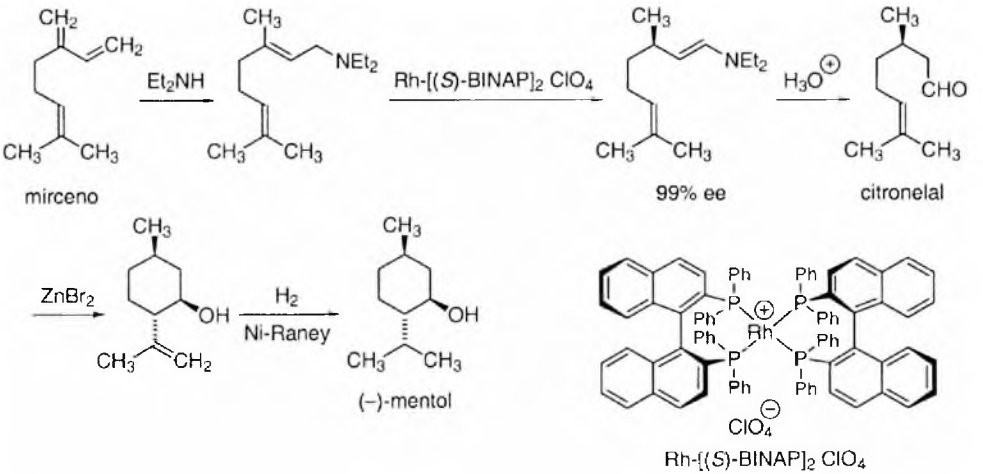


FIGURA 10.27. Proceso de Takosogo para la producción de (—)-mentol.

10.5. Alcaloides

A diferencia de los terpenos, la limitación más importante de los alcaloides para su empleo en síntesis asimétrica es su compleja estructura química. No obstante, muchos de ellos se utilizan, por su carácter básico, como agentes de resolución de ácidos orgánicos por formación de sales diastereoméricas (figura 10.28).

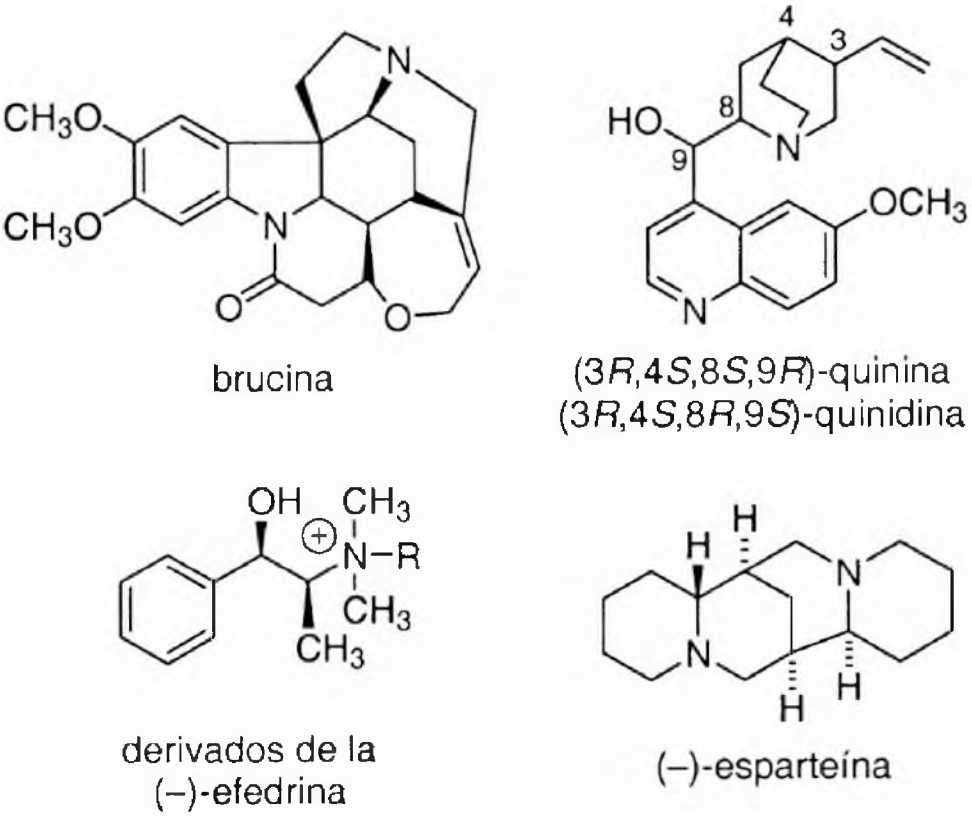


Figura 10.28 Alcaloides empleados habitualmente como agentes de resolucion

Los alcaloides del grupo cinchona, en particular la *quinina* y la *quinidina*, se utilizan frecuentemente como ligandos de diversos catalizadores quirales para su empleo en diversos procesos, como la alquilación de enolatos proquirales en condiciones de transferencia de fase o la dihidroxilación enantioselectiva de alquenos (véase el capítulo 12). Sin embargo, su uso más extendido es como agentes de resolución por su baja toxicidad.

Un aspecto que merece ser destacado de los alcaloides quinina y quinidina es su opuesta enantioselectividad. Así, pese a tratarse de compuestos que guardan entre sí una relación de diastereómeros, se comportan en muchos aspectos como enantiómeros. Por ejemplo, si uno de ellos cataliza la formación selectiva de un determinado enantiómero, el otro alcaloide origina, en condiciones análogas, el compuesto de configuración contraria. Este hecho resulta de gran utilidad, ya que una de las limitaciones del empleo de productos naturales como inductores de quiralidad es que únicamente se suele disponer

de uno de los enantiómeros.

11
Métodos catalíticos I: Empleo de enzimas y microorganismos

Los enzimas son proteínas producidas por los sistemas vivos con finalidad catalítica. Son los catalizadores naturales que facilitan las transformaciones químicas que tienen lugar a partir de los nutrientes en todos los organismos vivos. A pesar de su amplia distribución en la naturaleza, hasta hace relativamente poco tiempo no se habían empleado como catalizadores en síntesis orgánica. Uno de los factores que ha promovido este desarrollo es la estereoselectividad que puede conseguirse con los enzimas, raramente alcanzable a través de métodos químicos más convencionales.

Los procesos mediados por enzimas se designan, en ocasiones, con el nombre de *procesos biocatalíticos*. No obstante, se pueden diferenciar varias técnicas que se agruparían bajo esta misma denominación. Por una parte, están los *procesos enzimáticos* propiamente dichos, en que intervienen enzimas concretos para catalizar una transformación química sencilla. Se pueden utilizar tanto los enzimas mismos, convenientemente aislados de los demás componentes que los acompañan en el organismo que los contiene, como células enteras. Por otra parte, se consideran los *procesos fermentativos*, cuya característica fundamental es la de utilizar microorganismos vivos que suelen estar genéticamente modificados.

11.1. Enzimas

Existen en la actualidad unos tres mil enzimas reconocidos por la International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB), cuyo Nomenclature Committee (NC) las ha identificado, clasificado y numerado. A cada enzima se le ha asignado un código indicativo de esta clasificación. Así, un enzima se designa porlas siglas EC *(Enzyme Commission)* seguidas de cuatro cifras según el esquemaEC.X.X.X.X. La primera de las cifras hace referencia al tipo de reacción que elenzima cataliza. Con este criterio se obtienen los seis grupos que se relacionan en el cuadro 11.1. Cada uno de ellos contiene una subclasificación a la que se refiere lasegunda de las cifras. Así, existen trece tipos de hidrolasas, que se numeran del EC.3.1 (las hidrolasas que actúan sobre ésteres) al EC.3.13 (las que lo hacen sobreenlaces C-S). El tercer dúgito se refiere a la naturaleza del cosustrato y el cuarto esel número correlativo de orden de ese enzima en su

subgrupo.

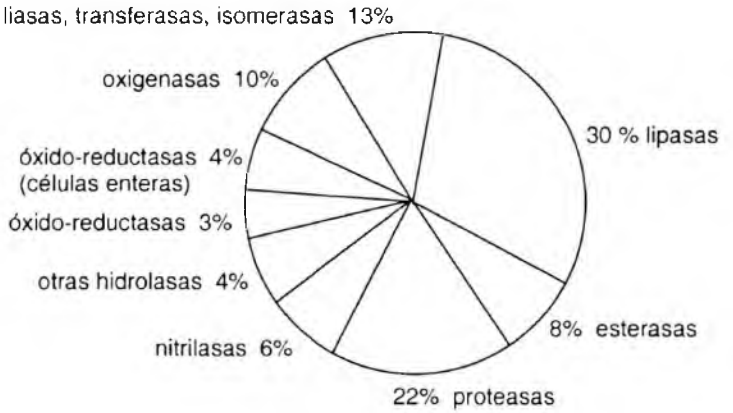
CUADRO 11.1
Clasificación de los enzimas

EC.1	Óxido-reductasas	Reacciones de óxido-reducción
EC.2	Transferasas	Transferencia de grupos de una a otra molécula (metilo, acilo, glicosilo, fosfato...)
EC.3	Hidrolasas	Formación e hidrólisis de ésteres, amidas, epóxidos, nitrilos, glicósidos, éteres...
EC.4	Liasas	Adición-eliminación de moléculas pequeñas sobre C=C, C=O, C=N...
EC.5	Isomerasas	Isomerizaciones como racemizaciones, epimerizaciones, transposiciones...
EC.6	Ligasas	Formación de nuevos enlaces C-O, C-S, C-N, C-C con gasto asociado de ATP

La mayor parte de los enzimas utilizados como catalizadores químicos pertenecen al grupo de las hidrolasas. Entre ellos se encuentran lipasas, esterasas (EC.3.1) y proteasas (EC.3.4) (figura 11.1). Las hidrolasas participan en alrededor del 70% de las reacciones catalizadas por enzimas. El segundo grupo en importancia lo constituyen óxido-reductasas y oxigenasas (EC.1). En este caso, dado que suelen requerir la participación de un coenzima, algunas reacciones se llevan a cabo con células enteras en lugar de con el enzima aislado. Los enzimas de los restantes grupos (EC.2, transferasas; EC.4, liasas; EC.5, isomerasas) tienen una aplicabilidad mucho más limitada.

11.2. Consideraciones generales sobre el uso de enzimas como catalizadores químicos

A pesar de que a principios de los años sesenta ya se describió el uso del enzima quimotripsina como catalizador de la hidrólisis enantioselectiva de un éster (figura 11.2), no fue hasta los años ochenta cuando la utilización de enzimas como catalizadores químicos inició el desarrollo espectacular que ha alcanzado en nuestros días.



lipasas	- formación de ésteres - aminólisis de ésteres - hidrólisis de ésteres
esterasas	- hidrólisis de ésteres
proteasas	- hidrólisis de ésteres - hidrólisis de amidas - síntesis de péptidos
nitrilasas	- hidrólisis de nitrilos
hidrolasas	- hidrólisis de epóxidos - hidrólisis de haluros - hidrólisis de fosfatos - glicosilación
óxido-reductasas	- reducción de aldehídos, cetonas y enolatos
oxigenasas	- hidroxilación - sulfoxidación - epoxidación - oxidación de Baeyer-Villiger - dihidroxilación
otras	- formación de cianhidrinas - condensación aldólica - transferencia de glicosilo - transposición de Claisen - isomerización de carbohidratos - racemización

FIGURA 11.1. Frecuencia de uso de los diversos enzimas como catalizadores químicos, con indicación de las reacciones que suelen catalizar.

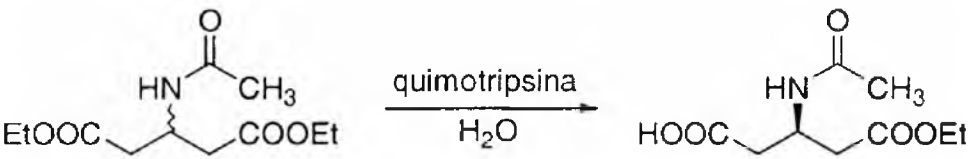


FIGURA 11.2. Hidrólisis enantioselectiva catalizada por el enzima quimotripsina.

Esta tardanza tiene su origen en ciertas ideas preconcebidas en torno al funcionamiento y características de los enzimas. Así, su capacidad catalítica se atribuye a su particular estructura tridimensional. Sin embargo, se conocen diversos factores, como la elevada concentración en sales o la temperatura, que contribuyen a la alteración de esta estructura tridimensional con la consiguiente pérdida de la capacidad catalítica

(desnaturalización). Por este motivo, los enzimas se consideraron reactivos lábiles, utilizables únicamente a temperatura ambiente, en disolución acuosa y en un estrecho margen de pH del medio. Además, su conocida especificidad con respecto al sustrato hacía pensar que serían poco eficaces frente a otros sustratos distintos de los naturales. En la actualidad, se ha constatado que estas supuestas limitaciones condicionan el uso de enzimas mucho menos de lo que se creyó en un principio. Así, los enzimas pueden utilizarse no sólo en disolución acuosa, sino también en disolventes orgánicos, medio en el que, si bien se reduce su capacidad catalítica, también resultan térmicamente más estables.

El uso de enzimas como catalizadores presenta claras ventajas frente a otros métodos. Una de las más importantes es su elevada efectividad catalítica, mayor que la de cualquier otro tipo de catalizador químico. Por otra parte, son preferibles a éstos desde el punto de vista del medio ambiente. Las reacciones pueden llevarse a cabo en condiciones suaves, lo que minimiza la aparición de productos secundarios o de descomposición. Además, a pesar de ser extraordinariamente selectivos, tanto desde el punto de vista regioselectivo como diastereoselectivo o enan-tioselectivo, admiten sustratos distintos del natural, lo que determina su utilidad práctica.

No obstante, su uso también comporta algunas desventajas: una de las más notorias es que solamente existen en una forma enantiomérica. Así, si un enzima cataliza una reacción de forma enantioselectiva, pero con la selectividad contraria a la que se desea, habrá que realizar un estudio basado en el método de prueba y error hasta descubrir un enzima que muestre una selectividad en el sentido deseado. Por otra parte, su actividad es máxima en disolución acuosa, medio en el que la mayor parte de los compuestos orgánicos tiene una solubilidad limitada. Además, la actividad de determinados enzimas puede resultar inhibida por el propio producto de la reacción, lo que en ciertos casos puede limitar el rendimiento del proceso. A pesar de ello, las ventajas que implica el empleo de enzimas en la síntesis de compuestos enantioméricamente puros ha hecho que su uso sea cada vez más habitual.

11.3. Reacciones catalizadas por enzimas hidrolíticos

Los enzimas hidrolíticos constituyen, con diferencia, el grupo más amplio de catalizadores químicos. Se trata de enzimas que no requieren un cofactor y que aceptan como sustratos compuestos con una gran diversidad estructural. La mayor parte de las aplicaciones corresponden a lipasas, esterasas y proteasas cuyos sustratos son ésteres y amidas. El mecanismo de hidrólisis de estas funciones por parte de este tipo de enzimas es muy similar al de la hidrólisis química en medio básico (figura 11.3). Así, un grupo nucleófilo del centro activo ataca al grupo carbonilo del éster o amida sustrato. Este nucleófilo suele ser un grupo hidroxilo de serina, como en la esterasa de hígado de cerdo

(*Pig Liver Esterase,* PLE) o en la mayoría de las lipasas microbianas; un grupo carboxilato de un resto de ácido aspártico, como en la pepsina, o un grupo tiol de un residuo de cisteína, como en la papaína. El enzima resulta acilado por parte del sustrato y se requiere la participación de un nucleófilo externo, como el agua en las reacciones de hidrólisis, para recuperar la forma activa del enzima.

No obstante, las reacciones catalizadas por hidrolasas no se restringen a meras reacciones de hidrólisis, aunque éstas son mayoritarias. Dependiendo de la naturaleza del nucleófilo externo, las hidrolasas pueden catalizar reacciones diversas siguiendo el mismo mecanismo (figura 11.4).

En estos procesos, el enzima puede ejercer su capacidad discriminante. Así, puede diferenciar entre las caras enantiotópicas de un sustrato plano (figura 11.5), como en el caso de un éster de enol, obteniéndose un único enantiómero del compues to hidrolizado. También puede producirse la diferenciación de posiciones enantiotópicas, como las correspondientes a los grupos carboxilato de un malonato disustituido o las de un diéster de un 1,3-diol. En estos casos se obtiene un compuesto enantioméricamente enriquecido a partir de un sustrato proestereogénico.

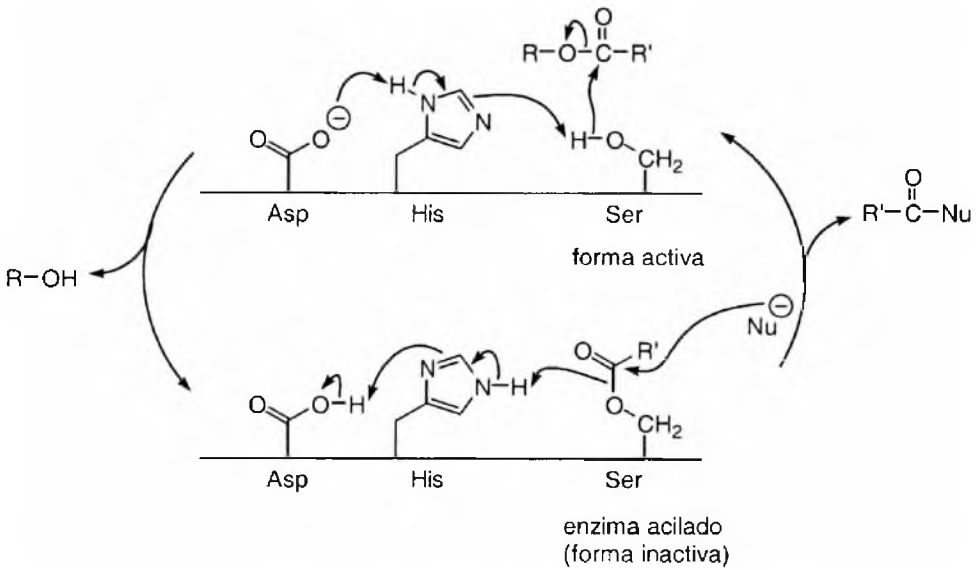
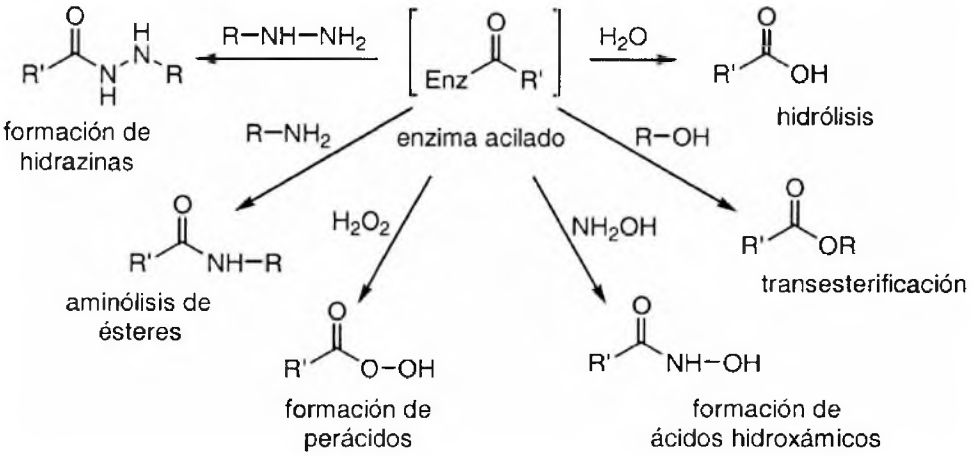


FIGURA 11.3. Mecanismo de hidrólisis de hidrolasas con serina en el centro activo.



FLGURA 11.4. Tipos de reacciones catalizadas por enzimas hidrolíticos en función del nucleófilo empleado.

No obstante, lo más usual es que el enzima dé lugar a una resolución cinética, es decir, a una transformación a distinta velocidad de cada uno de los enantiómeros de un sustrato racémico (figura 11.6). A diferencia de los casos anteriores, en los que se lleva a cabo una verdadera síntesis asimétrica, hay que tener en cuenta que el rendimiento máximo en una resolución cinética es del 50%, ya que, en el mejor de los casos, sólo uno de los enantiómeros del sustrato es capaz de originar el producto deseado.

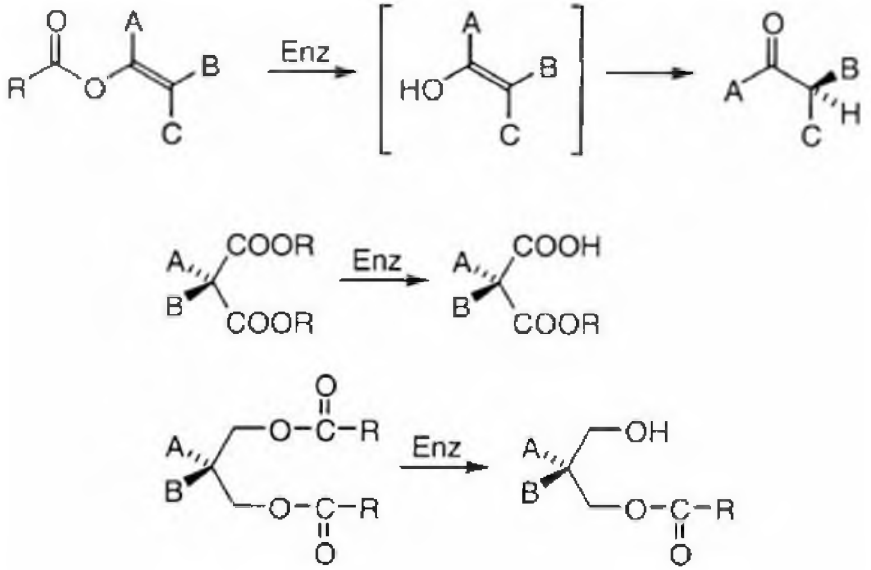


FIGURA I 1.5. Discriminación enzimática de caras y posiciones enantiotópicas.

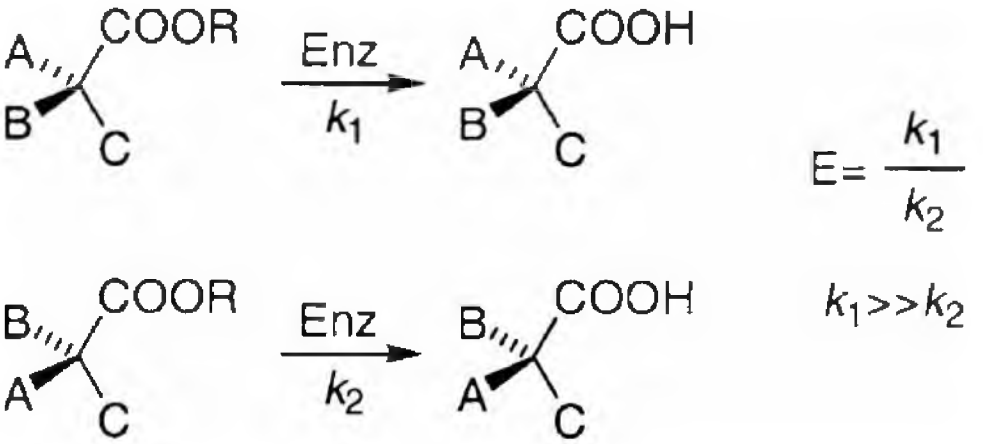


FIGURA I 1.6. Resolución cinética catalizada por una hidrolasa.

11.4. Catálisis enzimática y resolución cinética

En una resolución cinética, el enriquecimiento que pueda conseguirse en un enantiómero concreto depende de la enantioselectividad (E) del proceso (véase capítulo 9), así como de la extensión de la reacción (conversión) (figura 11.7).

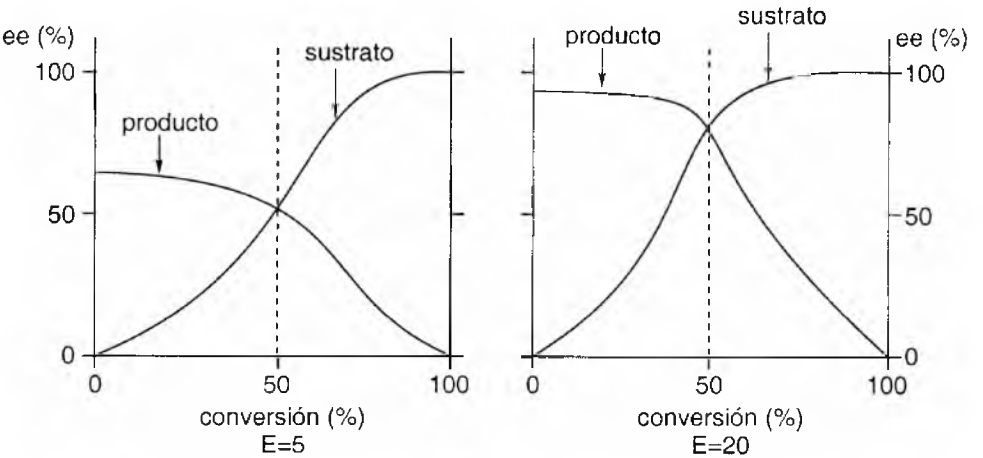


FIGURA I 1.7. Dependencia del exceso enantiomérico de la conversión y la enantioselectividad (E) de la reaccion

La enantioselectividad puede calcularse en función de la conversión (c) y del exceso

enantiomérico, bien sea del producto (ee_p) o del sustrato (ee_s) de la reacción, según las expresiones siguientes:

$$E = \frac{\ln[1 - c(1 + ee_p)]}{\ln[1 - c(1 - ee_p)]} \qquad [11.1]$$

$$E = \frac{\ln[(1 - c)(1 - ee_s)]}{\ln[(1 - c)(1 + ee_s)]} \qquad [11.2]$$

Los resultados que se obtienen de estas ecuaciones están, lógicamente, sometidos al error experimental que se comete tanto en la determinación del exceso enantiomérico como del grado de conversión, siendo el error tanto más elevado cuanto más extremo es este último. Así pues, para conversiones muy elevadas o muy bajas, resulta más adecuado el cálculo de E a partir de la expresión 11.3, en la que se tiene en cuenta tanto el exceso enantiomérico del sustrato como el del producto. De esta manera, se minimizan los posibles errores experimentales asociados a la determinación de estos parámetros.

$$E = \frac{\ln \dfrac{[ee_p(1 - ee_s)]}{[ee_p + ee_s]}}{\ln \dfrac{[ee_p(1 + ee_s)]}{[ee_p + ee_s]}} \qquad [11.3]$$

Recíprocamente, si se conoce la enantioselectividad de una reacción, se puede determinar la conversión necesaria para alcanzar el exceso enantiomérico deseado. Así, para valores de enantioselectividad bajos, se requieren conversiones elevadas para conseguir excesos enantioméricos altos del sustrato remanente, si bien con bajos rendimientos (figura 11.7; véase también la figura 9.13). Por otra parte, los valores bajos de E indican que el producto de la reacción se obtiene siempre con bajos excesos enantioméricos, independientemente del grado de conversión de la reacción. En general, se considera que los valores de enantioselectividad (E) inferiores a 15 no son útiles con finalidad práctica. Los valores entre 15 y 30 se consideran aceptables y los que están por encima de este valor excelentes. No obstante, es corriente encontrar valores de

enantioselectividad superiores a 100 en diversas reacciones de resolución cinética catalizadas por enzimas.

Con el fin de optimizar los resultados en las reacciones de resolución con valores de enantioselectividad moderados (por ejemplo, E = 20), puede llevarse a cabo la resolución en dos etapas (figura 11.8). En una primera etapa (I), la reacción se detiene al 40% de conversión, valor hasta el cual la curva para el exceso enantiomérico del producto se mantiene elevada. Una vez aislado el producto, el sustrato restante se somete de nuevo a las condiciones de la reacción enzimática hasta alcanzar una conversión global del 60% (etapa II), momento en el que se alcanza la zona elevada de la curva correspondiente al exceso enantiomérico del sustrato. De esta forma, tanto el producto como el sustrato pueden obtenerse con rendimientos químicos y enantioméricos óptimos.

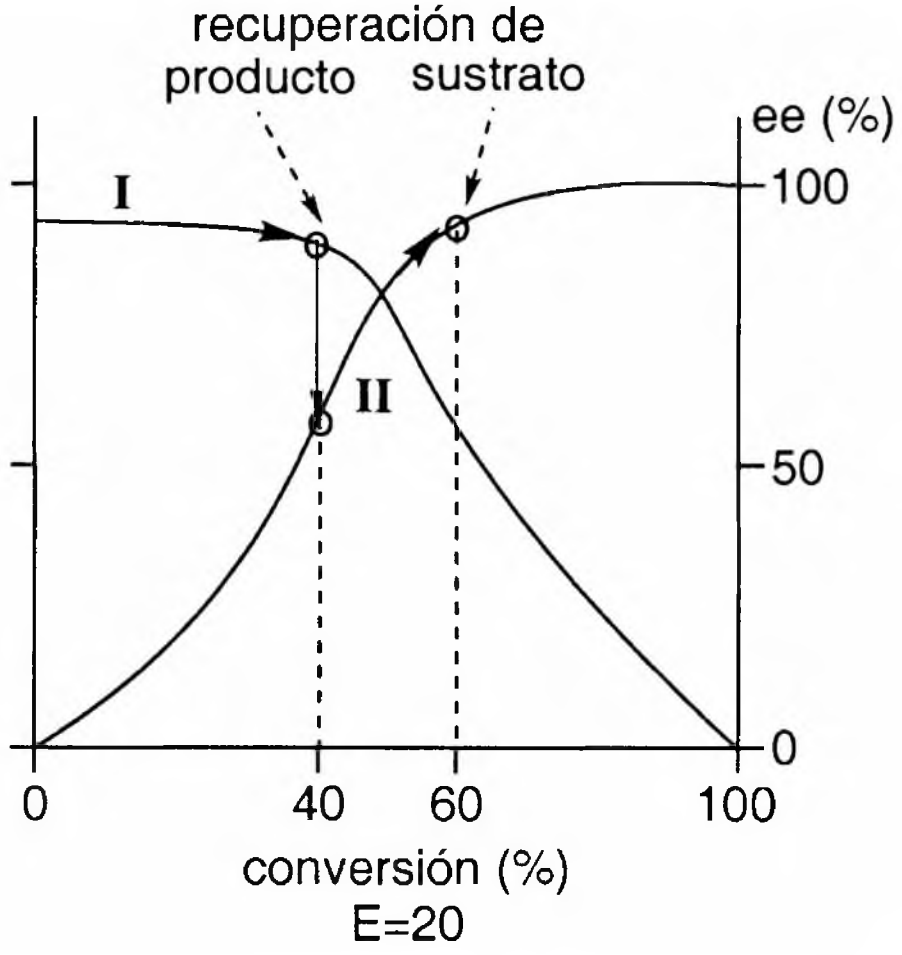


FIGURA 1 1.8. Resolución cinética enzimática en dos etapas.

Este mismo proceso, llevado a cabo en reacciones de enantioselectividad suficientemente elevada, permite aislar el producto de la reacción, si la conversión es baja, o el sustrato, si el grado de conversión es elevado, con excesos enantioméricos considerables. Éste es el caso de la lactonización del 4-hidroxivalerianato de metilo catalizada por la lipasa pancreática porcina (PPL) en medio orgánico (figura 11.9).

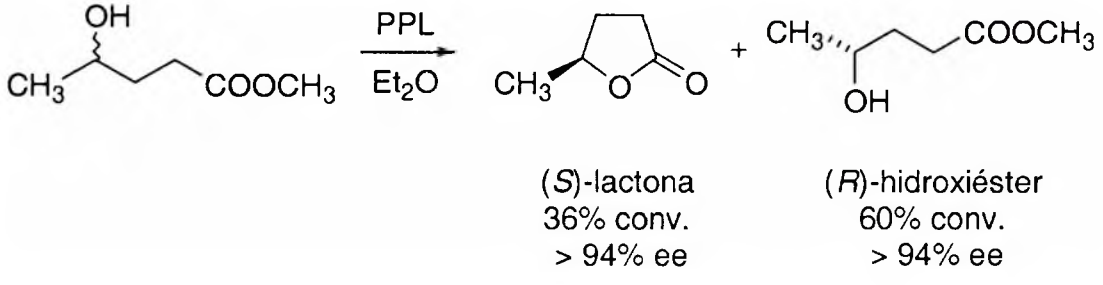


FIGURA 11.9. Obtención del producto y del sustrato de la reacción con elevados excesos enantioméricos según el grado de conversión.

En la figura 11.10 se muestran ejemplos de reacciones catalizadas por un mismo enzima, la lipasa de *Candida cylindracea* (CCL), capaz de catalizar reacciones de esterificación, hidrólisis o transesterificación en función de la naturaleza del sustrato y del disolvente empleado. Estas reacciones son de interés en la obtención de herbicidas del tipo ácido α-ariloxipropiónico, cuyo enantiómero más activo es el de configuración *R*. Como se puede observar, el disolvente de la reacción no modifica el sentido de la enantioselectividad del enzima. Así, el sustrato de configuración *R* es el preferido en todos los casos, tanto en la hidrólisis a partir del éster metílico como en la esterificación a partir del ácido o en la transesterificación del éster metílico a éster butílico. Esta última reacción es particularmente útil, ya que el enantiómero (*S*), no deseado, se racemiza con facilidad por tratamiento con una cantidad catalítica de metóxido sódico en caliente.

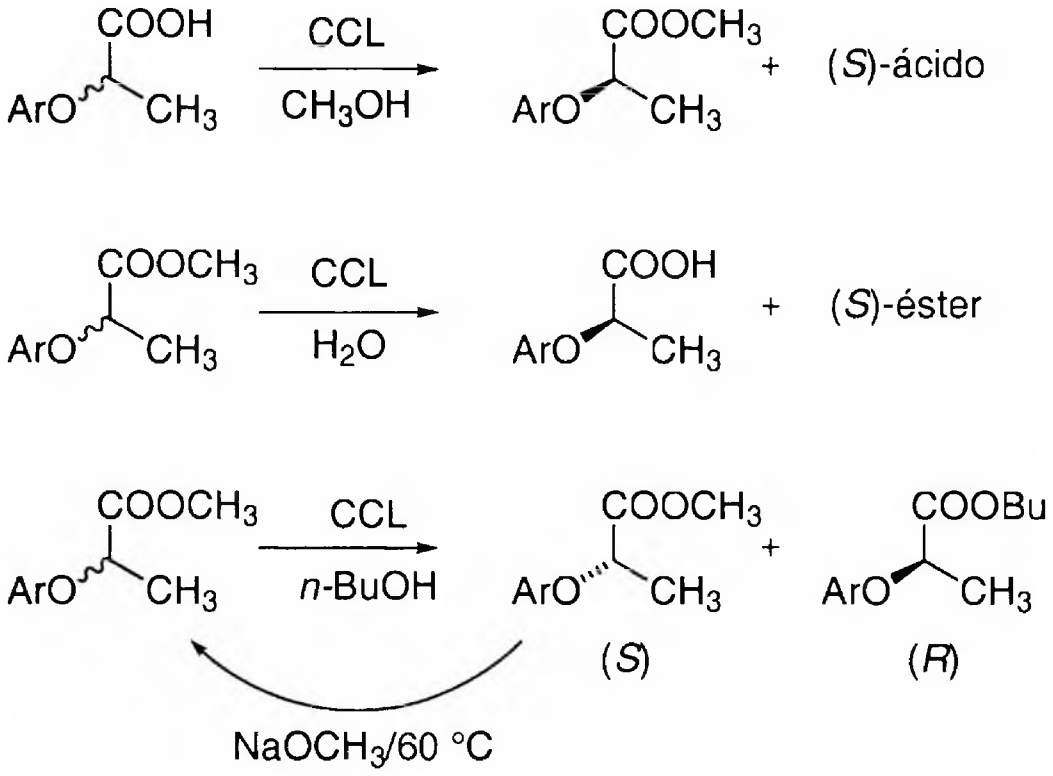


FIGURA 11.10. Resoluciones cinéticas catalizadas por la lipasa de *Candida cylindracea.*

Dada la similitud estructural de los sustratos anteriores con los ácidos α-arilpropiónicos de actividad antiinflamatoria, la misma reacción se ha aplicado para la obtención enantioselectiva de los mismos (figura 11.11). Así, el (S)-naproxeno puede obtenerse por hidrólisis de su éster metílico racémico catalizada por la lipasa de *Candida cylindracea.*

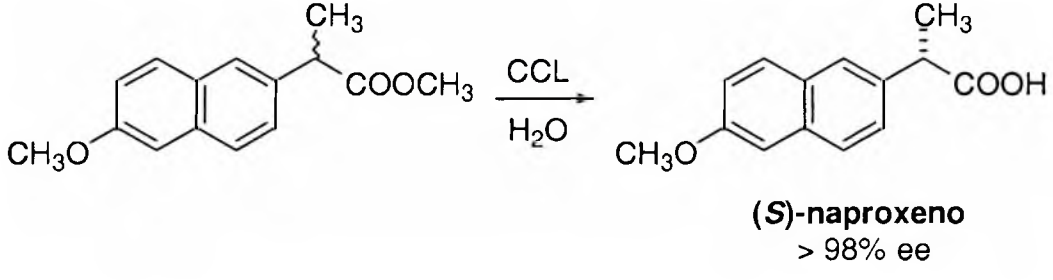


FIGURA 11.11. Obtención del (S)-naproxeno por resolución cinética de su éster metílico.

Los enzimas hidrolíticos desempeñan un papel primordial en otros procesos de

interés industrial. Uno de ellos es la síntesis de algunos insecticidas derivados del insecticida natural *piretrina*. Algunos de ellos tienen en común el hecho de tratarse de ésteres de la cianhidrina del m-fenoxibenzaldehído. Dicha cianhidrina puede obtenerse de forma enantioméricamente pura por hidrólisis enzimática de su acetato (figura 11.12).

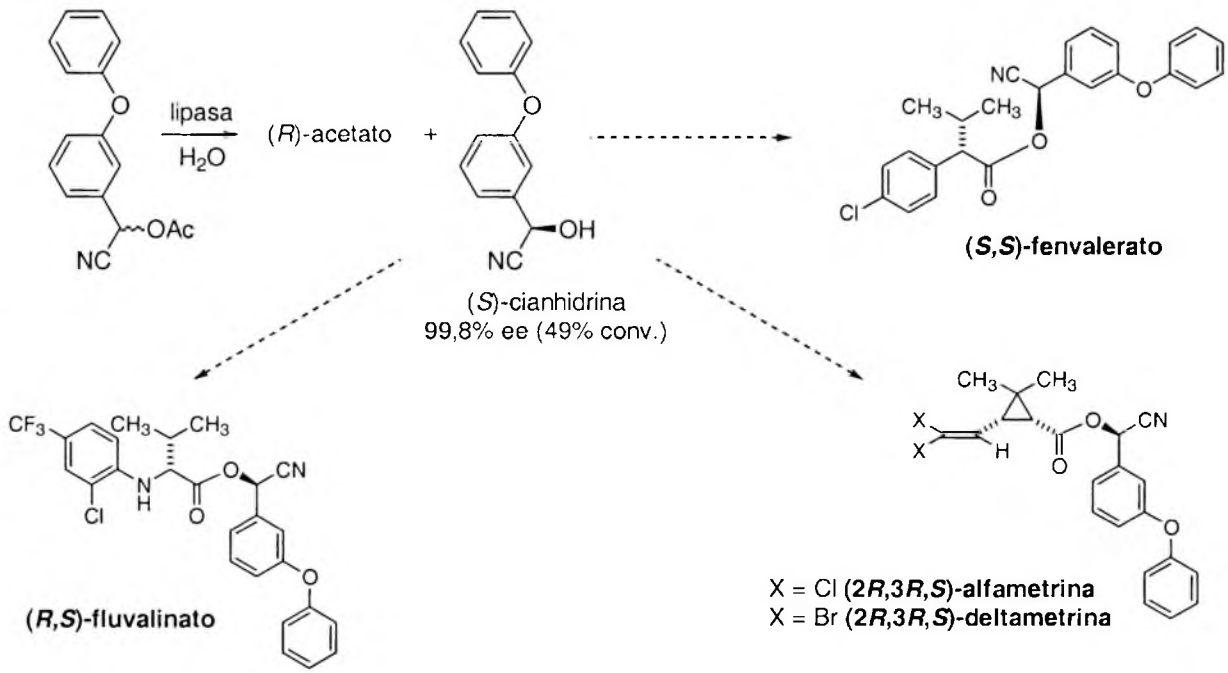


FIGURA 1 1.12. Obtención del isómero de la cianhidrina de configuración (S) del m-fenoxibenzaldehído intermedio en la síntesis de insecticidas piretroides.

Otro de los procesos industriales en los que la utilización de enzimas como catalizadores resulta ventajosa es la síntesis enantioselectiva del antagonista de los canales de calcio *diltiazem* (figura 11.13). En la figura se muestran dos vías alternativas. En el proceso original, un intermedio racémico de carácter ácido se resolvía por cristalización de sus sales diastereoméricas con L-lisina. Esta ruta se ha visto paulatinamente desplazada por la que incorpora la resolución cinética por hidrólisis del epoxiéster intermedio obtenido por condensación de Darzens entre el p-metoxibenzaldehído y el cloroacetato de metilo. Esta segunda aproximación resulta económicamente más ventajosa, ya que, además de ser más corta, la resolución se lleva a cabo en una de las primeras etapas de la síntesis, lo que disminuye el coste de las etapas posteriores al reducirse el lastre isomérico.

11.5. Reversibilidad, irreversibilidad y el "truco meso"

Uno de los problemas que puede afectar al exceso enantiomérico en una resolución cinética es la reversibilidad de la reacción. En las reacciones de hidrólisis catalizadas por esterasas, esta situación no se presenta, ya que uno de los reactivos de la reacción es el agua, que se emplea en exceso y permite desplazar el equilibrio del proceso en la dirección deseada. Sin embargo, en la resolución cinética de alcoholes mediante una reacción de acetilación en medio orgánico catalizada por esterasas, se puede producir una

disminución del exceso enantiomérico máximo alcanzable (figura 11.14). Así, la resolución cinética de un alcohol por transesterificación con acetato de etilo conduce al acetato del enantiómero más reactivo del alcohol de partida, junto con el enantiómero menos reactivo y etanol. Sin embar go, puede tener lugar una reacción de transesterificación entre el etanol y el acetato formado inicialmente, cuyo resultado es la reducción del exceso enantiomérico del alcohol que pretendía resolverse (figura 11.14a).

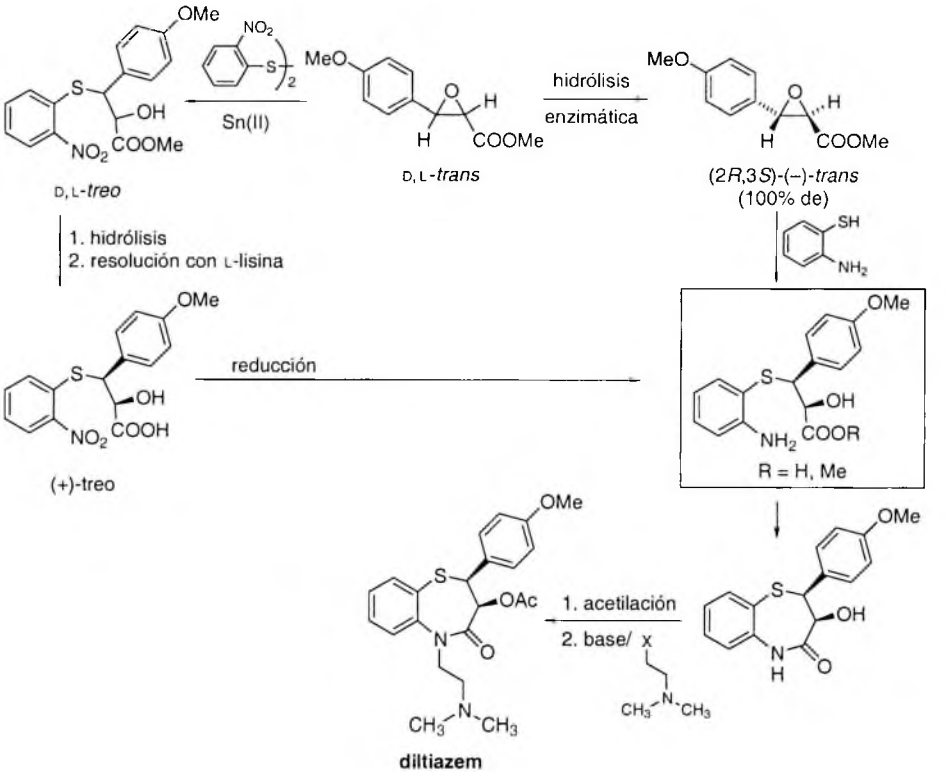


FIGURA 11.13. Aproximaciones alternativas a la obtención enantioselectiva de diltiazem.

Existe la posibilidad de anular la reversibilidad del proceso si se emplea un acetato vinílico en lugar de acetato de etilo. De este modo, la transferencia del grupo acetilo al sustrato origina ahora un compuesto carbonílico que ya no puede ser sustrato del enzima para la transferencia reversa del grupo acetilo (figura 11.14b). En la figura 11.15 se presenta una aplicación de esta estrategia. En este ejemplo, una lipasa cataliza la reacción de transferencia de acetilo a un derivado del glicerol. En la reacción se forma uno de los enantiómeros del acetato deseado además de acetona. Obsérvese que no se trata de una resolución cinética, sino de la síntesis enantioselectiva del éster a partir de un compuesto proestereogénico.

El mismo diol proestereogénico puede convertirse en el correspondiente diacetato por acetilación de ambos grupos hidroxilo. La utilización de la misma lipasa anterior, esta vez en condiciones hidrolíticas, permite obtener el enantiómero opuesto al obtenido por acetilación del diol. Para ello, se aprovecha que el sentido de la selectividad del enzima,

en este caso la diferenciación de posiciones enantiotópicas, es el mismo tanto para la transesterificación como para la hidrólisis. Tanto la esterasa de hígado de cerdo (PLE) como diversas lipasas se han utilizado con frecuencia en lo que ha venido en llamarse el "truco meso" (*meso trick*), consistente en la asimetrización de un sustrato proquiral en los dos sentidos posibles. Lógicamente, la asimetrización también puede ser el resultado del empleo de enzimas hidrolíticos de enantioselectividad contraria, si bien esta aproximación requiere la búsqueda de los enzimas más adecuados (figura 11.16).

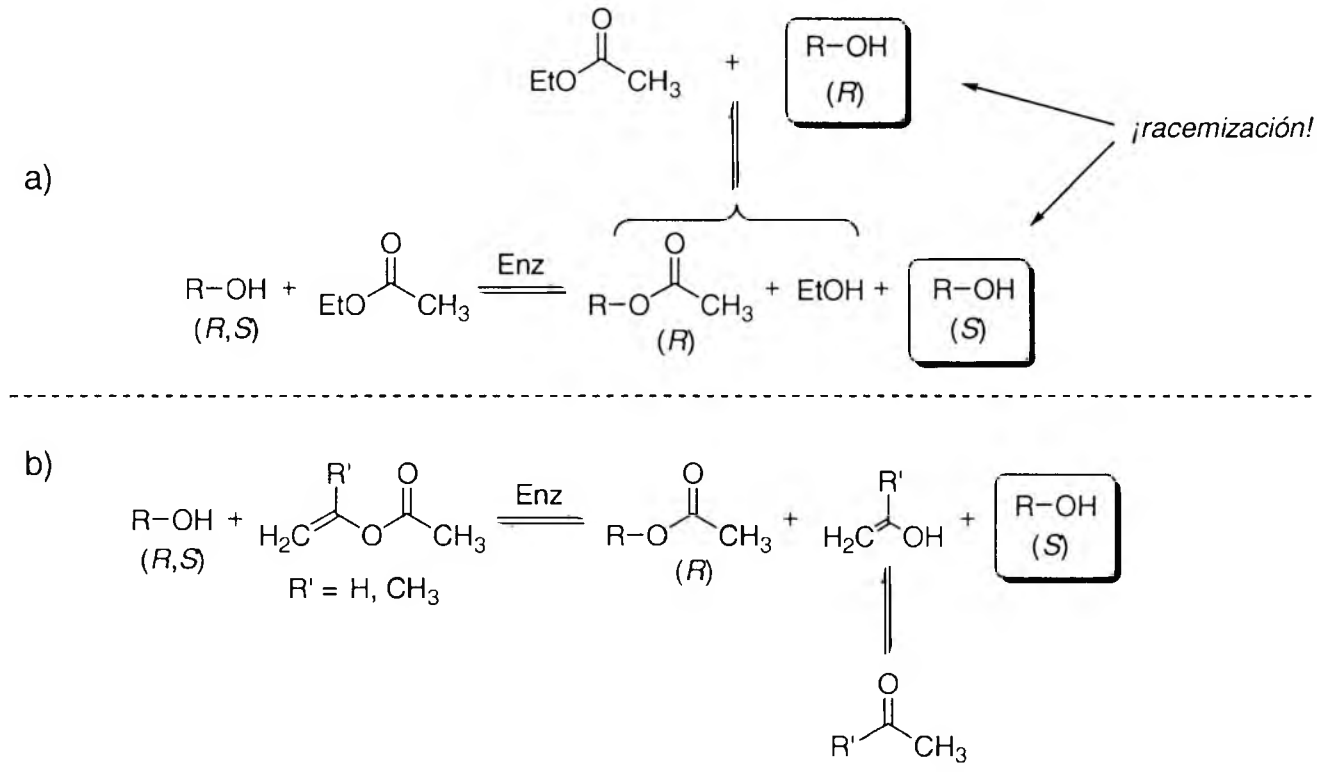


FIGURA 11.14. Aceraciones enzimáticas reversibles (a) e irreversibles (b) de alcoholes racémicos.

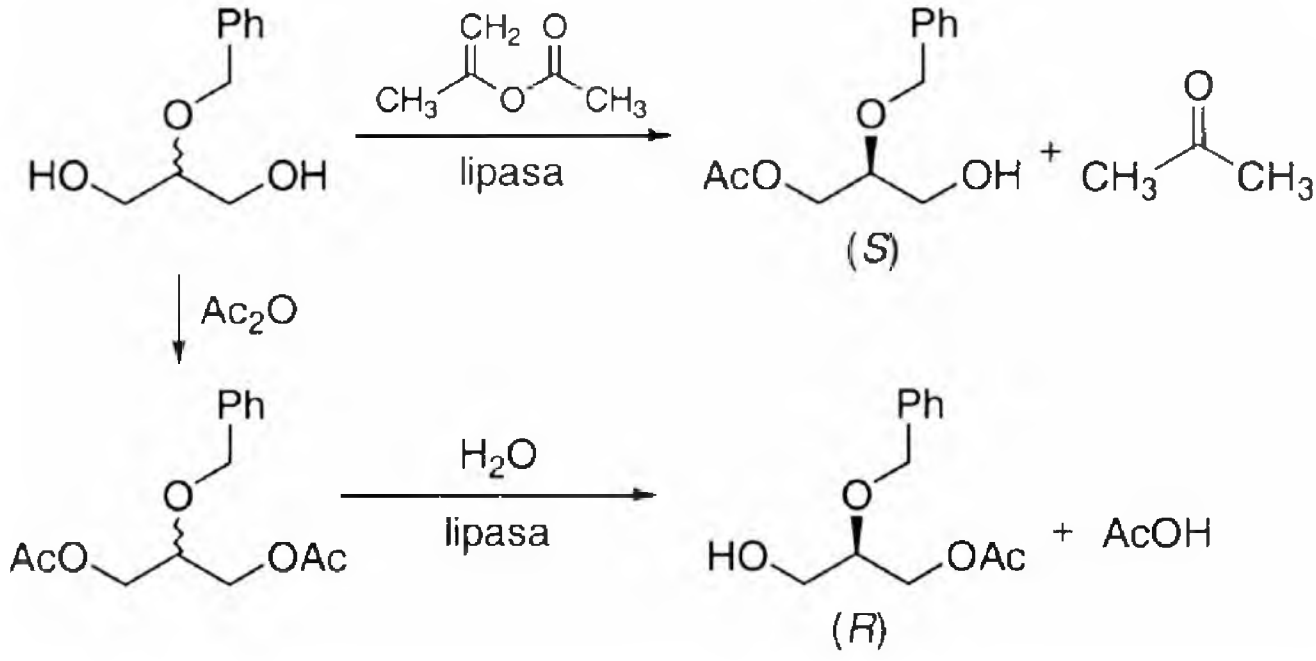


FIGURA 11.15. Obtención de los dos enantiómeros de un derivado del glicerol utilizando un único enzima.

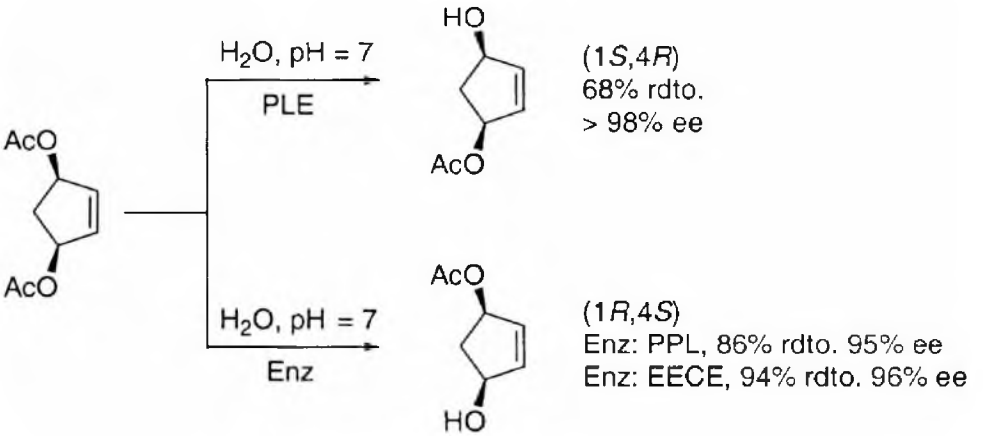


FIGURA 11.16. Obtención de los dos enantiómeros de un hidroxiéster intermedio en la síntesis de prostaglandinas (PLE, esterasa de hígado de cerdo; PPL, lipasa de hígado de cerdo; EECE, acetilcolinesterasa de anguila eléctrica).

11.6. Hidrólisis de amidas

Numerosos procesos de interés en la síntesis de fármacos comprenden reacciones que suponen la hidrólisis de una amida o de una lactama. Este tipo de reacciones hidrolíticas suelen estar catalizadas por proteasas o peptidasas, como la que interviene en la obtención de laL-homofenilalanina, un intermedio en la síntesis de diversos antihipertensores inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (ECA), como el enalapril (figura 11.17).

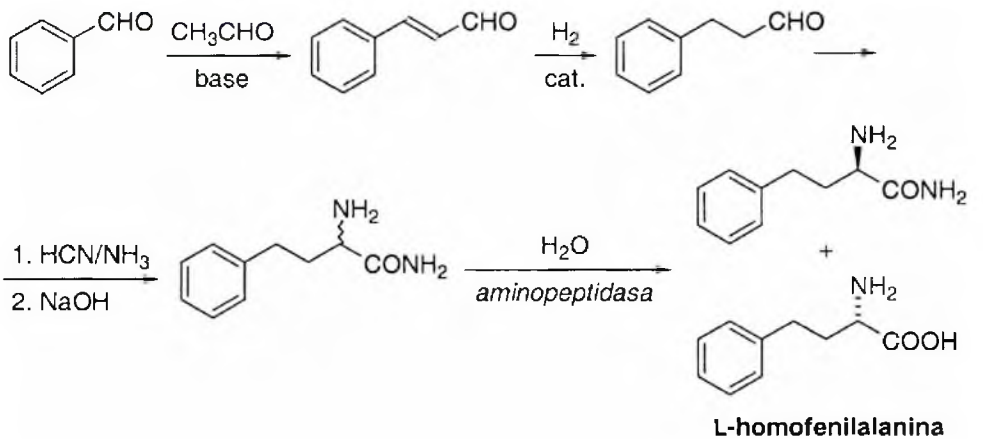


FIGURA 11.17. Obtención de la L-homofenilalanina.

En general, las peptidasas que se utilizan en estos procesos suelen ser específicas para aminoácidos de configuraciónL (configuración absoluta (*S*)). Sin embargo, existen ciertos aminoácidos de la serieD que resultan importantes como intermedios en la síntesis de determinados fármacos. Entre ellos, destacan la D-fenilglicina y la D-(*P*-hidroxi)fenilglicina, intermedios en la síntesis parcial de algunas penicilinas. Estos aminoácidos pueden obtenerse por la acción de hidantoinasas enantioespecíficas sobre la hidantoína racémica preparada a partir del aldehido correspondiente por reacción de Bucherer (véase el capítulo 4) (figura 11.18).

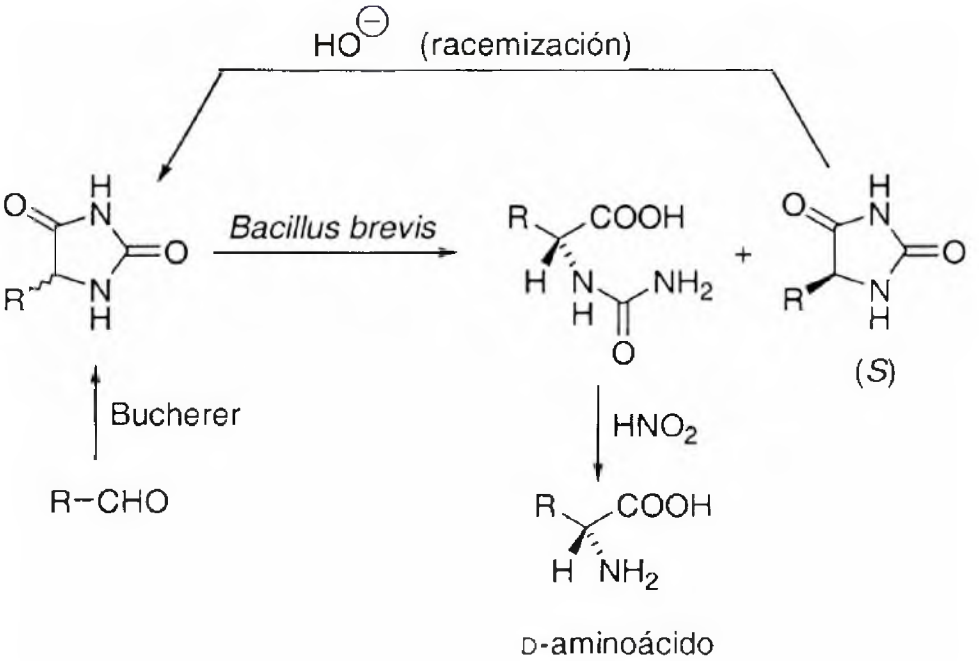


FIGURA 11.18. Obtención de D-aminoócidos por resolución cinética a partir de hidantoínas racémicas.

La racemización de la (*S*)-hidantoína, que tiene lugar de forma espontánea en el medio alcalino en que se lleva a cabo la resolución cinética, permite alcanzar el producto deseado con un rendimiento prácticamente cuantitativo. Es de destacar que, en el proceso anterior, no se utiliza el enzima aislado, sino el microorganismo que lo contiene, si bien, a diferencia de los procesos de fermentación, el microorganismo no está en crecimiento. Una aproximación similar se emplea para la obtención de la L-lisina por hidrólisis de la 2-amino-ε-caprolactama racémica (figura 11.19). Dado que aquí no es posible la racemización espontánea de la lactama remanente, se lleva a cabo la reacción en presencia de un segundo microorganismo que contiene una racemasa. La combinación

de ambos microorganismos permite convertir un proceso de resolución cinética en uno de desracemización, obviando así la limitación en el rendimiento del primero de ellos.

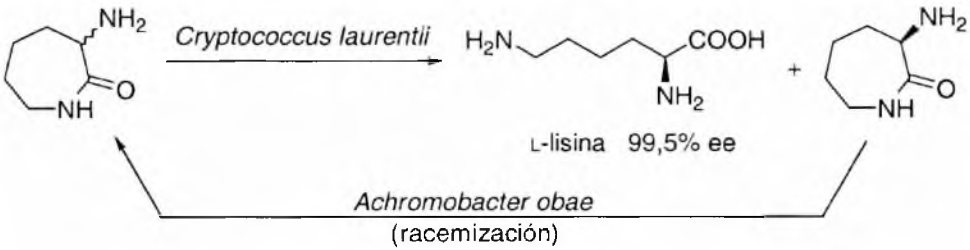


FIGURA 11.19. Obtención de la L-lisina por desracemización de la 2-amino-ε-caprolactama.

11.7. Óxido-reductasas

Reciben esta denominación aquellos enzimas que catalizan reacciones de oxidación o reducción. En principio, cabría pensar que estos enzimas podrían ser de gran utilidad para la creación de centros estereogénicos por reducción de sustratos proestereogénicos, como los grupos carbonilo o los dobles enlaces. Por el contrario, el proceso inverso (oxidación de alcoholes o reacciones de deshidrogena-ción) habría de suponer la pérdida de centros estereogénicos y, por ello, su utilidad sería, presumiblemente, más limitada. Sin embargo, el potencial sintético de las reacciones de reducción debe matizarse convenientemente debido a la limitación que supone la necesidad de cofactores para el correcto funcionamiento de este tipo de enzimas. Así, la mayor parte de los enzimas que se emplean con fines sintéticos requieren nicotinadenindinucleótido (NADH) como fuente de hidruro, un cofactor que se consume de forma estequiométrica con el sustrato, por lo que su regeneración se hace imperativa.

Uno de los enzimas mejor estudiados de este grupo es la alcohol deshidrogenasa de hígado de caballo (*Horse Liver Alcohol DesHidrogenase,* HLADH) (figura 11.20), enzima dependiente del NADH que puede catalizar tanto la reducción de compuestos carbonílicos como la oxidación de alcoholes. Obsérvese que, mientras que la reducción supone la síntesis enantioselectiva de un alcohol, la oxidación es un proceso de resolución cinética. En ambos casos, la enantioselectividad del enzima está bien establecida en función del tamaño de los sustituyentes del sustrato.

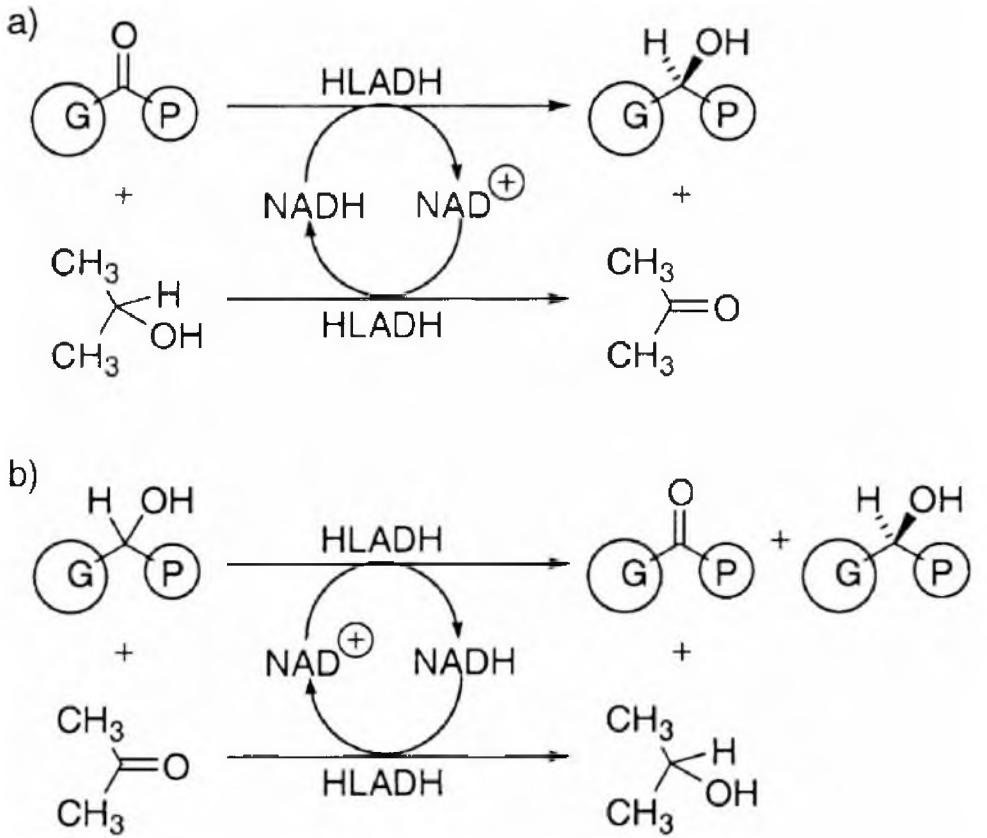


FIGURA 1 1.20. Regla de Prelog en la reducción (a) y oxidación (b) enantioselectivos catalizadas por una deshidrogenasa (G: grupo grande; P: grupo pequeño).

En este caso, el problema de la regeneración del cofactor puede solventarse añadiendo a la reacción un cosustrato apropiado. Así, en presencia de un exceso de alcohol, como el isopropanol, la reacción de reducción permite la regeneración del NADH a partir de la especie oxidada($NAD^{\oplus}$) con la formación concomitante de acetona. Análogamente, en las reacciones de oxidación puede emplearse acetona como cosustrato, lo que originará isopropanol (figura 11.20).

En ocasiones, el problema del cofactor se solventa acoplando otro enzima, como la formiato deshidrogenasa (FDH). En la figura 11.21 se presentan dos ejemplos de ello. En uno de los casos, la aminación reductora del ácido 2-oxo-4-fenilbutíri-co permite obtener la L-homofenilalanina, un intermedio en la síntesis de inhibidores del ECA, como se comentó en el apartado 11.6.

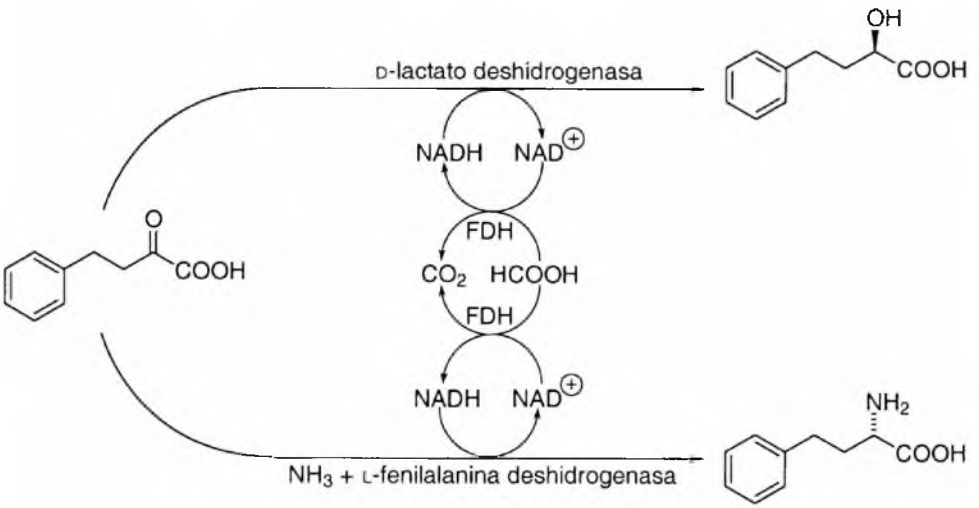


FIGURA 11.21. Reducción y aminación reductora de una cetona. El cofactor se regenera en ambos casos por acoplamiento con la formiato deshidrogenasa.

No obstante, en la mayor parte de los casos, el problema del cofactor puede solucionarse con el empleo de células enteras en lugar del enzima aislado. De hecho, en los procesos enzimáticos que requieren de un cofactor, es donde el empleo de células enteras está más justificado. Por este motivo, son muy numerosas las aplicaciones de la levadura del pan (*Saccharomyces cerevisiae)* como catalizador en diversas reacciones de reducción (figura 11.22).

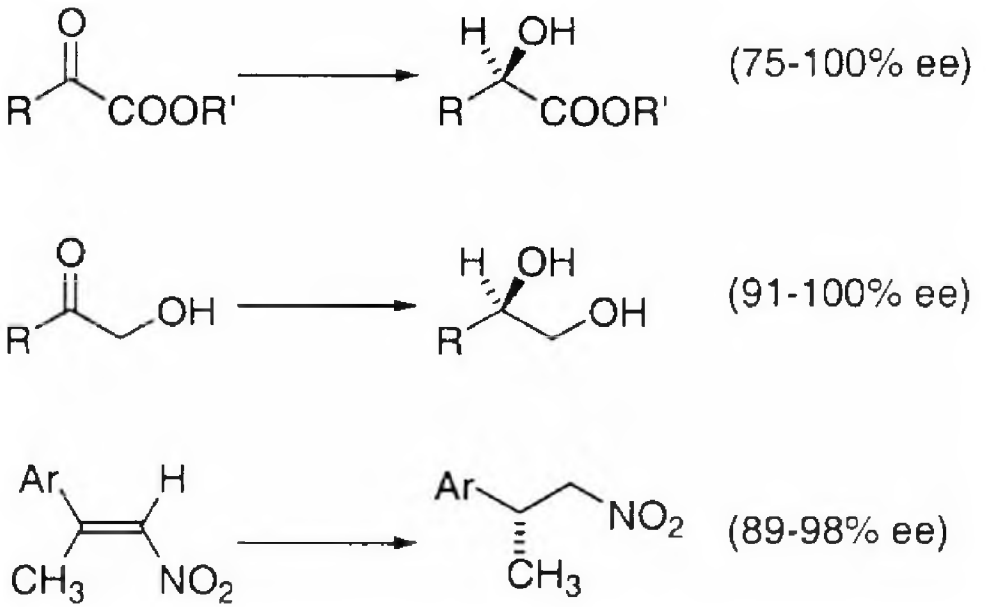


FIGURA 1 1.22. Reacciones de reducción catalizadas por la levadura del pan.

11.8. Formación de enlaces carbono-carbono

Una de las clases de enzimas con un interés potencial mayor desde el punto de vista sintético es la de las liasas (EC.4), capaces de catalizar la formación estereo-selectiva de enlaces carbono-carbono. De entre las reacciones que catalizan estos sistemas, las de mayor aplicación hasta el presente son las condensaciones aldólicas, catalizadas por aldolasas, las condensaciones aciloínicas y la adición de cianuro de hidrógeno (HCN) a grupos carbonilo, catalizada por las hidroxinitrilo liasas. El interés de estas últimas transformaciones estriba en la elevada versatilidad sintética que ofrecen las cianhidrinas resultantes de estos procesos. Así, por hidrólisis del grupo ciano pueden obtenerse α-hidroxiácidos, ésteres o amidas, mientras que por reacción con reactivos de Grignard se originan aciloínas (α-hidroxicetonas). Alternativamente, el grupo nitrilo de las cianhidrinas puede reducirse para dar etanolaminas quirales. Por otra parte, como ya se ha señalado (figura 11.12), algunas cianhidrinas quirales son intermedios en la síntesis de insecticidas de la familia de los piretroides.

Dado que en la formación de cianhidrinas, como ocurre en las reacciones de reducción, se genera un centro estereogénico, resulta de interés poder disponer de enzimas con estereoselectividades opuestas (figura 11.23). En este contexto, se conocen hidroxinitrilo liasas que catalizan específicamente la formación de cianhidrinas de

configuración (*R*). Éstas se aislan de plantas de la familia *Rosacea*, como el almendro, el ciruelo o el cerezo. Las hidroxinitrilo liasas con estereoselectividad (*S*) se localizaron más recientemente en diversas especies vegetales, como el mijo y el árbol del caucho, entre otras.

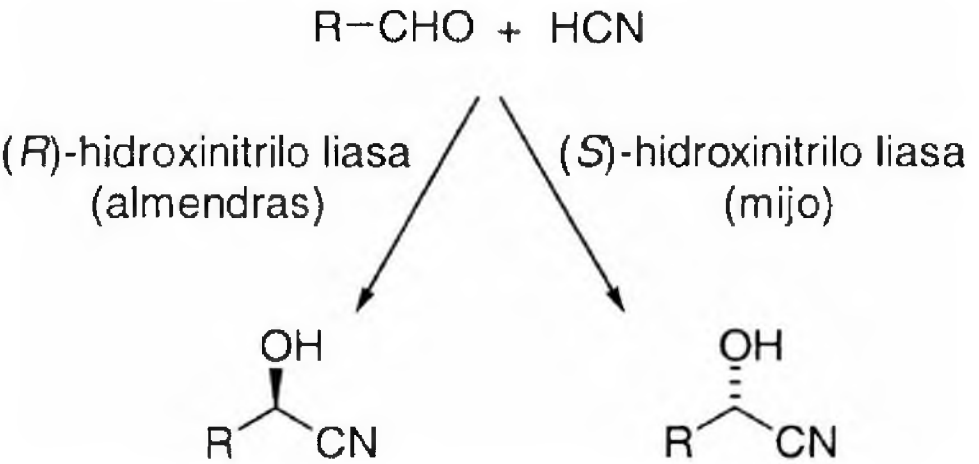


Figura 11.23. Obtencion de cianhidrinas enantiomericas.

Aunque hoy en día se puede disponer de estos enzimas en cantidad suficiente como para abordar su empleo a escala industrial, en su momento se diseñaron algunos procedimientos alternativos para la obtención de cianhidrinas quirales. De entre ellos, ya se ha mencionado la resolución cinética de acetatos de cianhidrina racémicos, catalizada por una lipasa (figura 11.12). Una modificación de esta aproximación permite la obtención de acetatos de cianhidrinas derivados de aldehidos aromáticos con un 100% de rendimiento en una única etapa, al aprovechar la reversibilidad de la formación de las cianhidrinas (figura 11.24).

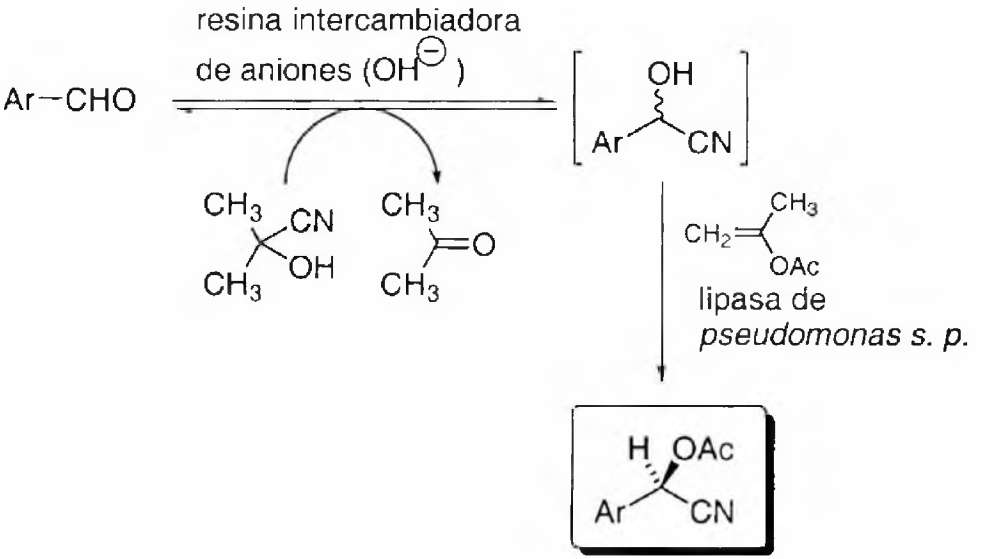


FIGURA 1 1.24. Transformación cuantitativa en una sola etapa de un aldehido en uno de los enantiómeros del acetato de cianhidrina correspondiente.

Así, la transhidrocianación de un aldehido con la cianhidrina de la acetona, catalizada por una resina de intercambio iónico, conduce a una cianhidrina racémica que se somete a una transesterificación irreversible con el acetato de 1-metilvinilo en una reacción catalizada por una lipasa. Se obtiene así el acetato de la *(R)*-cianhidrina, mientras que la (*S*)-cianhidrina se racemiza por conversión al aldehido de partida. El proceso es factible gracias a que la cianhidrina de la acetona no resulta ser sustrato para el enzima.

11.9. Fermentaciones

La característica fundamental de este tipo de procesos es la utilización de microorganismos vivos que suelen estar genéticamente modificados. Estos microorganismos se cultivan en un medio adecuado que enriquecen en el producto deseado. Este tipo de procesos es difícilmente adaptable a la obtención de compuestos distintos de aquel para el que se ha modificado el microorganismo en cuestión. Sin embargo, pueden obtenerse compuestos de elevada complejidad estructural a partir de sustratos relativamente sencillos, como aminoácidos o carbohidratos (figura 11.25). Estos compuestos proceden del trabajo simultáneo de todo el equipo enzimático celular, que puede llegar a sustituir largos y tediosos procesos sintéticos, consiguiéndose el compuesto deseado con un coste muy reducido. Por fermentación se obtienen también diversos compuestos quirales de estructura mucho más simple y con utilidad sintética, por

ejemplo, diversos productos de oxidación de los carbohidratos que se integran en la denominada reserva quiral (véase el capítulo 10).

También existen microorganismos capaces de transformar sustratos que no les son propios. En este caso, se habla de *transformaciones microbianas*. Un ejemplo de ello lo constituye la hidroxilación de la posición 11 de la progesterona, originándose un intermedio clave en la síntesis de cortisona (la figura 14.17).

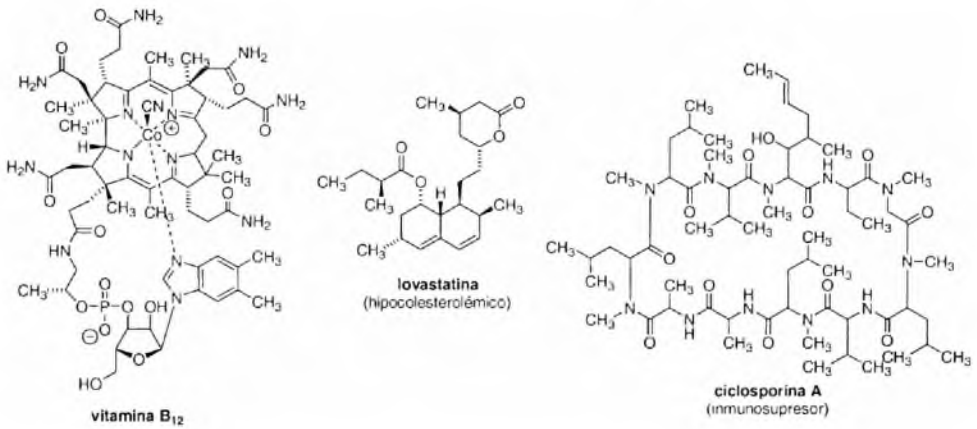


FIGURA 1 1.25. Moléculas de estructura compleja que se obtienen por fermentación.

Desde el punto de vista biológico, los microorganismos que se utilizan en los procesos de fermentación industriales pertenecen a cuatro clases distintas. Se trata de levaduras y hongos, de carácter eucariota (células con núcleo diferenciado del citoplasma), y bacterias y actinomicetos de carácter procariota (sin núcleo diferenciado). Suele tratarse de microorganismos facultativos que pueden proliferar tanto en presencia como en ausencia de oxígeno. Algunas de las bacterias de mayor utilidad para la industria química son las que se utilizan en la producción de ácido acético (*Gluconobacter* y *Acetobacter*) y de ácido láctico (*Streptococcus* y *Lactobacillus*, entre otras). Para la producción de aminoácidos se utilizan bacterias de los géneros *Corynebacterium* y *Brevibacterium*. Uno de los principales procesos fermentativos en la industria farmacéutica es el relacionado con la obtención de antibióticos, en el que se utilizan hongos del género *Penicillium* para la obtención de penicilinas, *Cephalosporium*, para la de cefalosporinas (véase el capítulo 15) y actinomicetos del género *Streptomyces* para la obtención de tetraciclinas y de estreptomicinas. Por último, ciertas levaduras, como *Saccharomyces cerevisiae* (levadura del pan) y diversas especies del género *Candida*, tienen una aplicación industrial muy importante en procesos fermentativos y también como fuente de enzimas utilizables en procesos químicos.

Aunque una de las principales ventajas de los procesos fermentativos estriba en la

facilidad para conseguir compuestos de estructura compleja de forma estereoselectiva a partir de compuestos simples muy asequibles, estos métodos también presentan algunos inconvenientes. Así, dado que el medio en que se produce el proceso debe permitir el desarrollo de los microorganismos, la concentración del producto deseado nunca es demasiado elevada. Ello conlleva una baja productividad con relación a los grandes volúmenes que deben manejarse. Por otra parte, además de ser baja la concentración en el producto requerido, éste suele ir acompañado de multitud de productos secundarios, así como de nutrientes y sales que son necesarias para el medio de cultivo, lo que complica el proceso de aislamiento y purificación.

12
Métodos catalíticos II: Empleo de metales de transición

Una aproximación alternativa a la descrita en el capítulo anterior para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros es la que se basa en el empleo de metales de transición como catalizadores de procesos enantioselectivos. Aunque no se realiza un estudio detallado de los principios de la catálisis mediada por metales de transición, se considera imprescindible la exposición de unos conceptos básicos que permitirán comprender mejor la naturaleza de los procesos que se van a desarrollar en los sucesivos apartados.

12.1. El ciclo catalítico

Cada proceso catalítico se caracteriza por un *ciclo catalítico* que describe de forma secuencial el curso que sigue el catalizador y el sustrato a lo largo del proceso que conduce finalmente al producto o productos finales (figura 12.1).

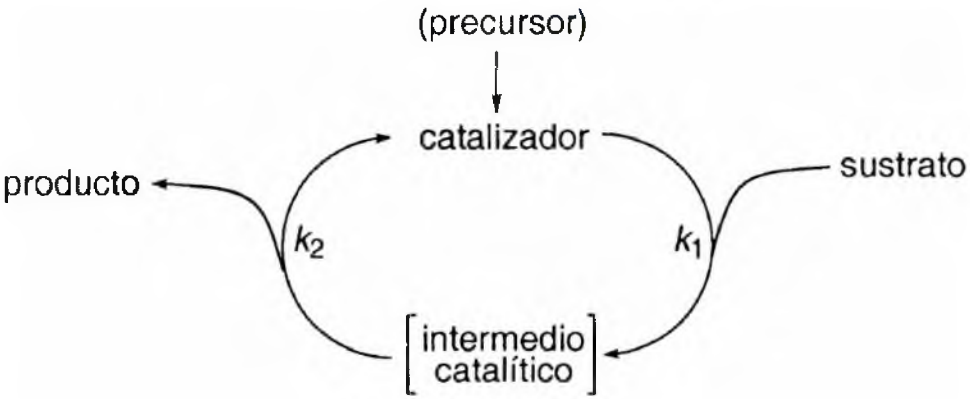


FIGURA 12.1. El ciclo catalítico.

Desde el punto de vista cinético, un requisito fundamental para la eficiencia de un proceso catalítico es que tanto la velocidad de formación del intermedio catalítico (de

constante k_1) como la velocidad de descomposición del intermedio catalítico (de constante k_2) sean relativamente rápidas. Esta condición se suele cumplir con la mayoría de los metales de transición, lo que explica su empleo como catalizadores en gran cantidad de procesos.

En los procesos catalíticos mediados por complejos de metales de transición suelen tener lugar una o varias de las etapas que se indican en la figura 12.2.

1. Disociación / coordinación del ligando (L)

a) heterolítica: $M{-}L \rightleftharpoons M + :L$

b) homolítica: $M{-}L \rightleftharpoons M^{\bullet} + {}^{\bullet}L$

2. Adición oxidante y eliminación reductora

$$L_xM^{n+} + A{-}B \rightleftharpoons L_{(x-1)}M^{(n+2)+}(A)(B)$$

A–B : H_2, HCN, R–X, $R{-}CH_2{-}H$, etc.

3. Inserción

a) hidrogenación: $L_xM{-}H + CH_2{=}CH_2 \longrightarrow L_xM(H)(CH_2{=}CH_2) \longrightarrow L_{(x-1)}M{-}CH_2{-}CH_2{-}H$

inserción [1,2]

b) carbonilación: $L_xM{-}R + :C{\equiv}O: \longrightarrow L_xM(R)(:C{\equiv}O:) \longrightarrow L_{(x-1)}M{-}C(R){=}O$

inserción [1,1]

FIGURA 12.2. Etapas de los procesos catalíticos mediados por metales de transición.

La capacidad de los metales de transición para asociarse o disociarse de distintos ligandos en su esfera de coordinación es una propiedad que resulta esencial para entender la reactividad de las especies organometálicas.

Así, de acuerdo con la *regla de los 18 electrones*, los complejos organometálicos tienden a adoptar la configuración electrónica de gas noble que resulta de la ocupación de los orbitales *s*, *p* y *d* libres de menor energía del metal. El número máximo de ligandos que puede acomodar un metal dependerá, por tanto, de la configuración electrónica del propio metal (determinada por su posición en la tabla periódica), así como del número de electrones que sea capaz de aportar cada ligando.

Estos conceptos, así como los procesos indicados en la figura 12.2, pueden entenderse mejor si se estudia con un cierto detenimiento el mecanismo de un proceso bien conocido como es la hidrogenación homogénea de olefinas catalizada por $Rh(Ph_3P)_3Cl$ (catalizador de Wilkinson) (figura 12.3).

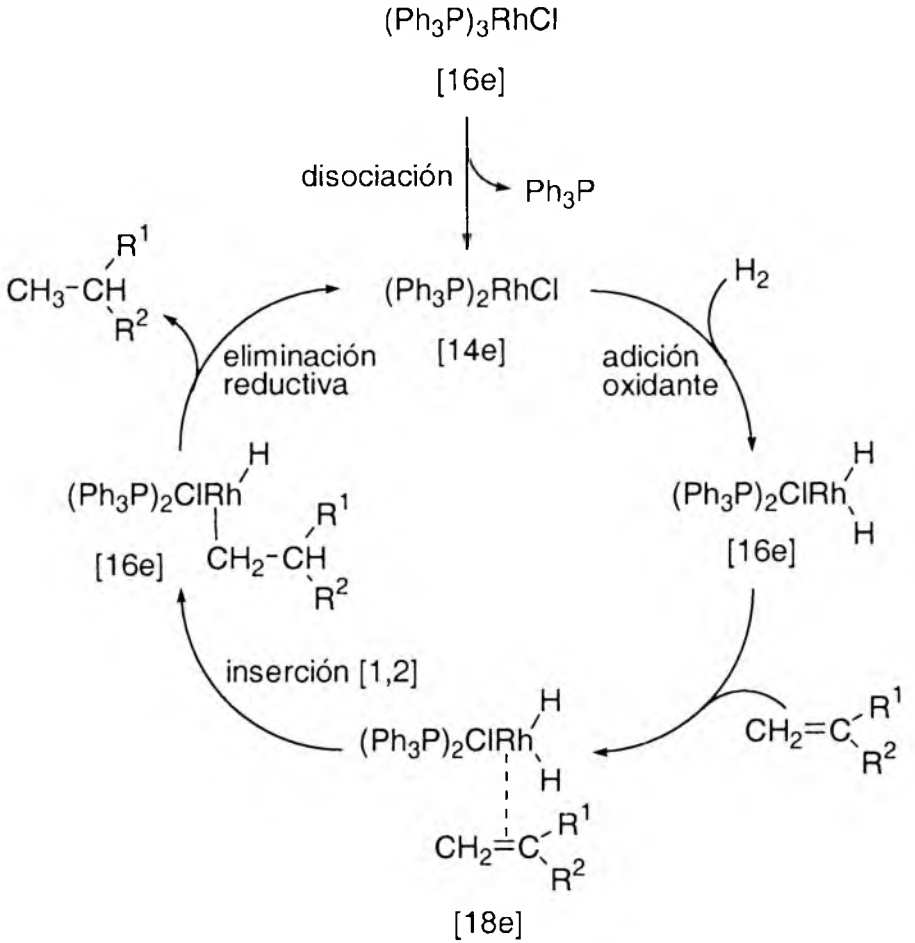


FIGURA 12.3. Mecanismo de la hidrogenación de olefinas catalizada por $Rh(Ph_3P)_3Cl$.

El catalizador de Wilkinson es un complejo organometálico que posee 16 electrones en su capa de valencia. Así, el rodio aporta 9 electrones, correspondientes a la configuración electrónica $4d^8 5s^1$ el cloro aporta 1 electrón y cada uno de los grupos Ph_3P aporta 2 electrones, correspondientes al par de electrones no compartido del átomo de fósforo de la trifenilfosfina. En este caso, aunque teóricamente sería posible ocupar una posición de coordinación adicional para alcanzar la configuración electrónica de gas noble (18 electrones), ello no es posible en este caso debido al elevado volumen de los tres

ligandos de Ph_3P. En cambio, el proceso catalítico se inicia con la *disociación* de uno de los ligandos de Ph_3P para dar una especie reactiva de 14 electrones sobre la que tiene lugar la *adición oxidante* de una molécula de hidrógeno y la *coordinación* de una molécula de olefina para formar una especie intermedia de 18 electrones. Un proceso de *inserción* [1,2] sobre la olefina seguido de *eliminación reductora* conduce al correspondiente alcano y a la regeneración de la especie reactiva de 14 electrones con la que comienza un nuevo ciclo catalítico.

12.2. Inducción de quiralidad en los procesos catalíticos

El proceso catalítico indicado en el apartado anterior puede servir de modelo para entender de qué forma es posible inducir enantioselectividad en este tipo de reacciones. Así, en el catalizador de Wilkinson ninguno de los ligandos de la esfe ra de coordinación del metal es quiral, por lo que no es posible inducir enantioselectividad en ninguna de las etapas del proceso. En consecuencia, la hidrogenación de la olefina de partida conduce a un alcano en forma de mezcla racémica, ya que presenta un centro estereogénico. Por el contrario, *si alguno de los ligandos fuera enantioméricamente puro, las especies organometálicas correspondientes serían quirales y, por tanto, capaces de inducir quiralidad en el sustrato proquiral.* En nuestro ejemplo, el resultado sería la formación, mayoritaria o exclusiva, de uno de los enantiómeros del alcano final.

El empleo de fosfinas quirales enantioméricamente puras como ligandos del catalizador de Wilkinson permite la obtención de alcanos con elevada enantioselectividad. Uno de los primeros ejemplos en este campo se encuentra en la síntesis de la L-Dopa, desarrollado por la empresa Monsanto alrededor de 1970. En la figura 12.4 se indica la optimización de dicho proceso en función de la naturaleza de la fosfina quiral empleada.

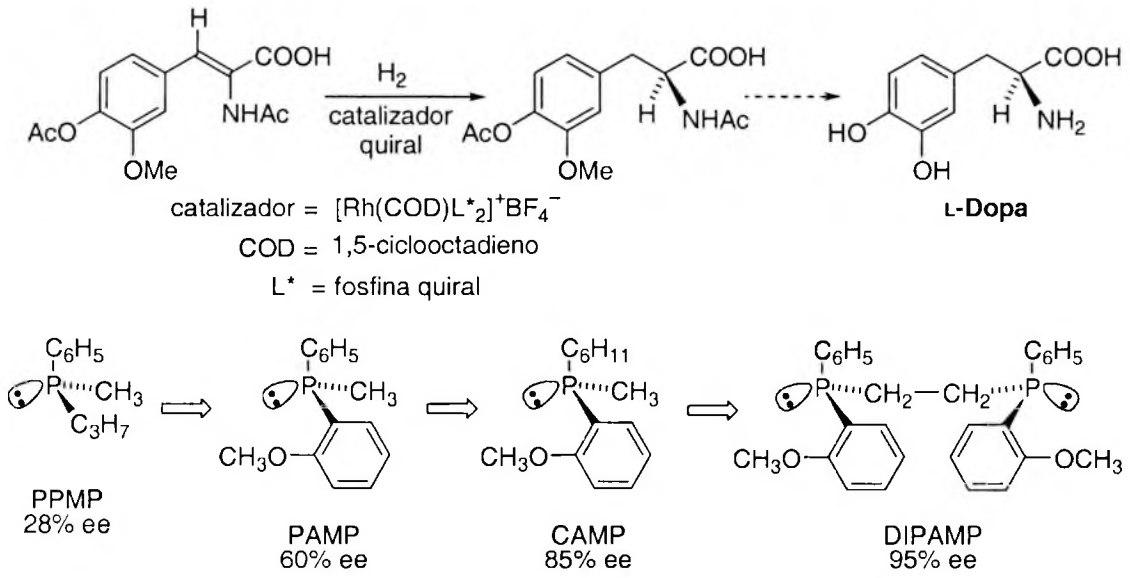


FIGURA 1 2.4. Empleo de fosfinos quirales en la optimización de la síntesis de la L-Dopa desarrollada por Monsanto.

Las fosfinas y difosfinas inicialmente desarrolladas por Monsanto se caracterizan por presentar la quiralidad en el átomo de fósforo. Alternativamente, se han desarrollado otras difosfinas enantioméricamente puras en las que la quiralidad se localiza en el esqueleto carbonado. La mayoría de ellas suelen obtenerse por transformaciones químicas a partir de compuestos de la reserva quiral. En la figura 12.5 se indican algunas de ellas.

Algunas difosfinas muy utilizadas en catálisis enantioselectiva presentan quiralidad axial. Tal es el caso del (S)-BINAP, empleado como ligando quiral en la hidrogenación asimétrica de un precursor del antiinflamatorio (S)-naproxeno (figura 12.6).

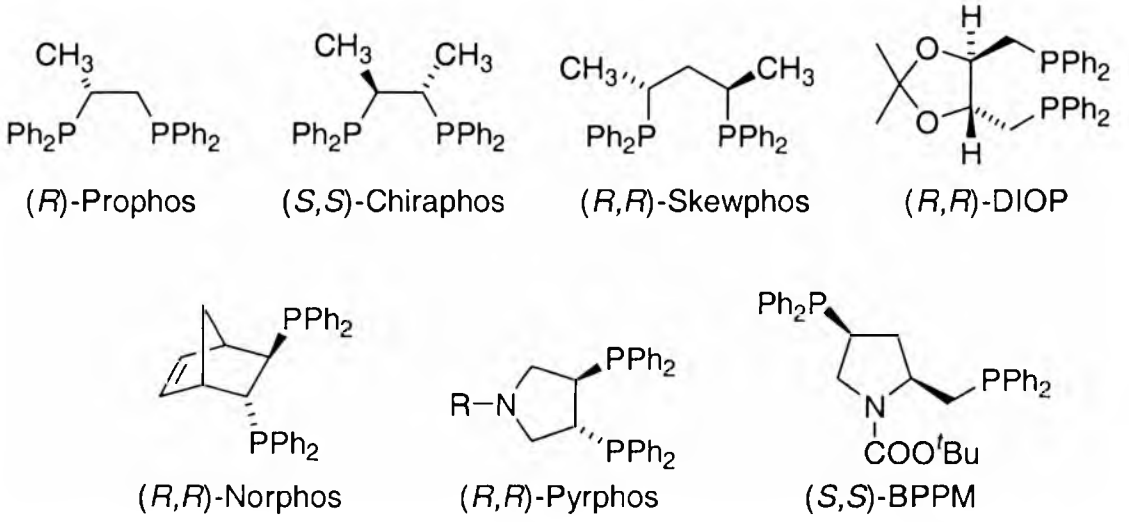


FIGURA 12.5. Algunas difosfinas quirales empleadas en procesos catalíticos enantioselectivos.

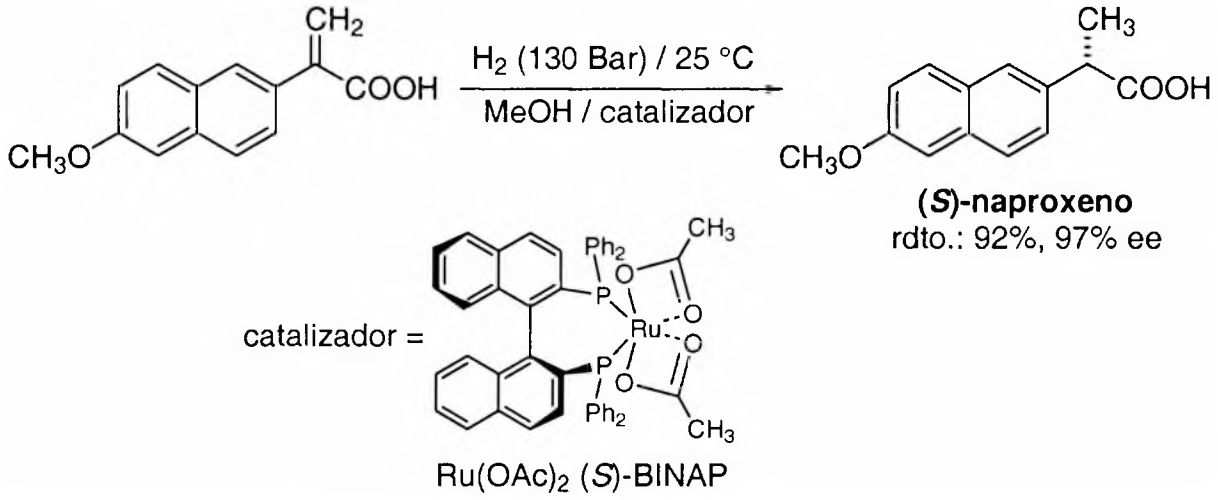


FIGURA 12.6. Síntesis del (S)-naproxeno por hidrogenación catalítica asimétrica.

12.3. Otros ejemplos de procesos catalíticos enantioselectivos

Además de la hidrogenación asimétrica de olefinas indicada en el apartado anterior, se han desarrollado otros procesos catalíticos enantioselectivos que se han aplicado con éxito en la síntesis de fármacos. Sin pretender un estudio exhaustivo de los mismos, en los apartados siguientes se indican algunos de los más representativos.

12.3.1. Reducción de cetonas

La *hidrogenación asimétrica* de cetonas catalizada por complejos quirales de rodio se ha empleado con éxito en numerosas síntesis de compuestos con interés terapéutico. Un ejemplo interesante es la síntesis enantioselectiva de ariletanolaminas y de ariloxipropanolaminas a partir de α-aminocetonas adecuadas, como se indica en la figura 12.7 para los bloqueadores β-adrenérgicos (S)-propranolol, (S)-metoprolol y el antihelmíntico (S)-levamisol.

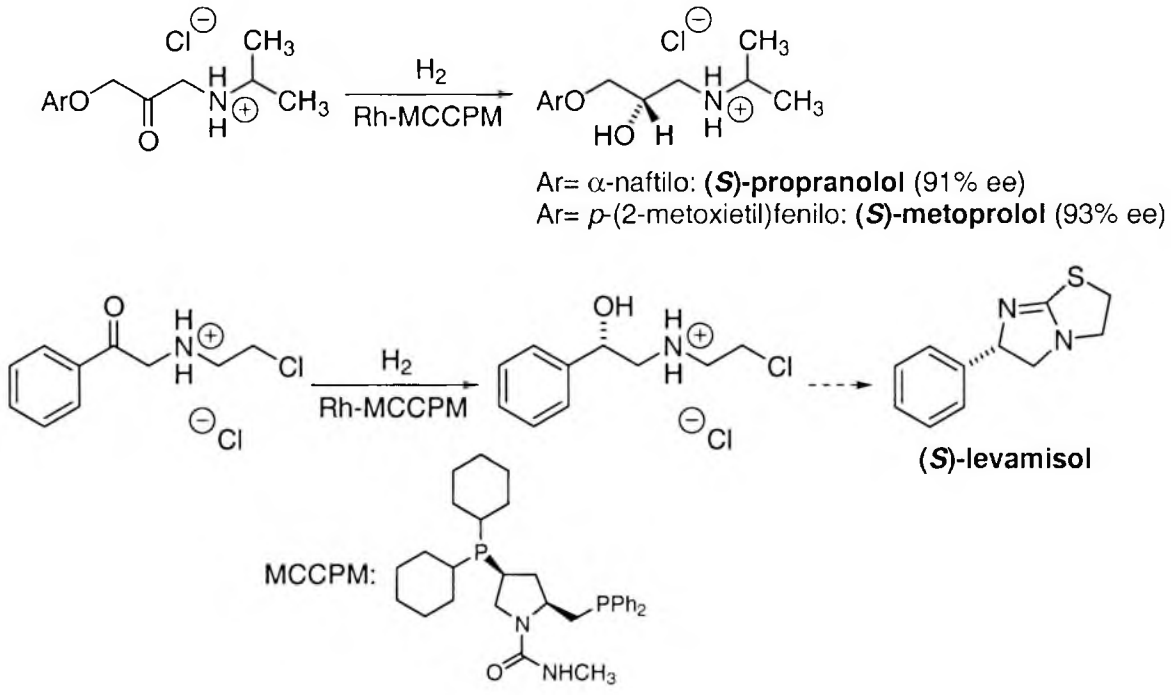


FIGURA 12.7. Hidrogenación asimétrica de β-aminocetonas.

La presencia del grupo amino en posición α del carbonilo es fundamental para la enantioselectividad del proceso. Ello se ha explicado por la coordinación adicional del grupo amino con el metal, lo que permite la formación de una especie intermedia relativamente rígida.

Los complejos de Ru-BINAP se han empleado igualmente con éxito en la hidrogenación asimétrica de β-aminocetonas. Un ejemplo muy interesante es la reducción *diastéreo* y *enantioselectiva* de α-carboxi-β-amidocetonas (figura 12.8). Esta reacción constituye la base del proceso industrial para la síntesis de uno de los intermedios clave de los antibióticos del grupo de los carbapenemos.

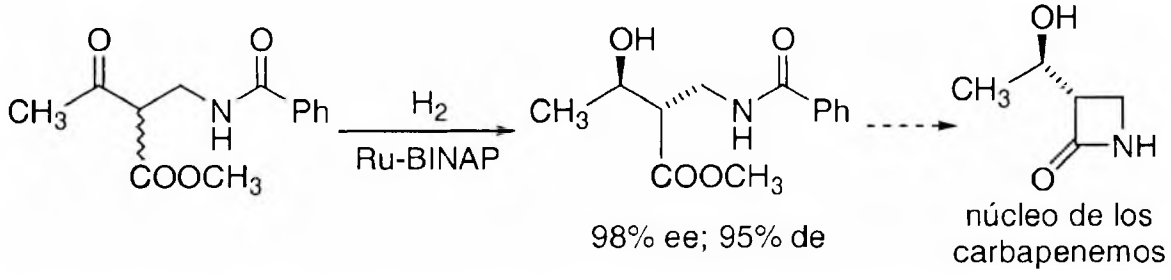


FIGURA 12.8. Hidrogenación asimétrica de α-carboxi-β-aminocetonas.

Una aproximación alternativa a la reducción enantioselectiva de cetonas proquirales consiste en el empleo de boranos modificados con ligandos quirales. Un método muy

interesante es el desarrollado por Corey, que consiste en la utilización de $BH_3 \cdot THF$ como agente reductor en presencia de *cantidades catalíticas* de la oxazaborolidina (S)-**A**, que actúa como inductor de la quiralidad de acuerdo con el mecanismo indicado en la figura 12.9. Dado que ambos enantiómeros de la oxazaborolidina **A** son accesibles a partir de precursores de la reserva quiral, es posible la obtención de ambas series enantioméricas del alcohol resultante.

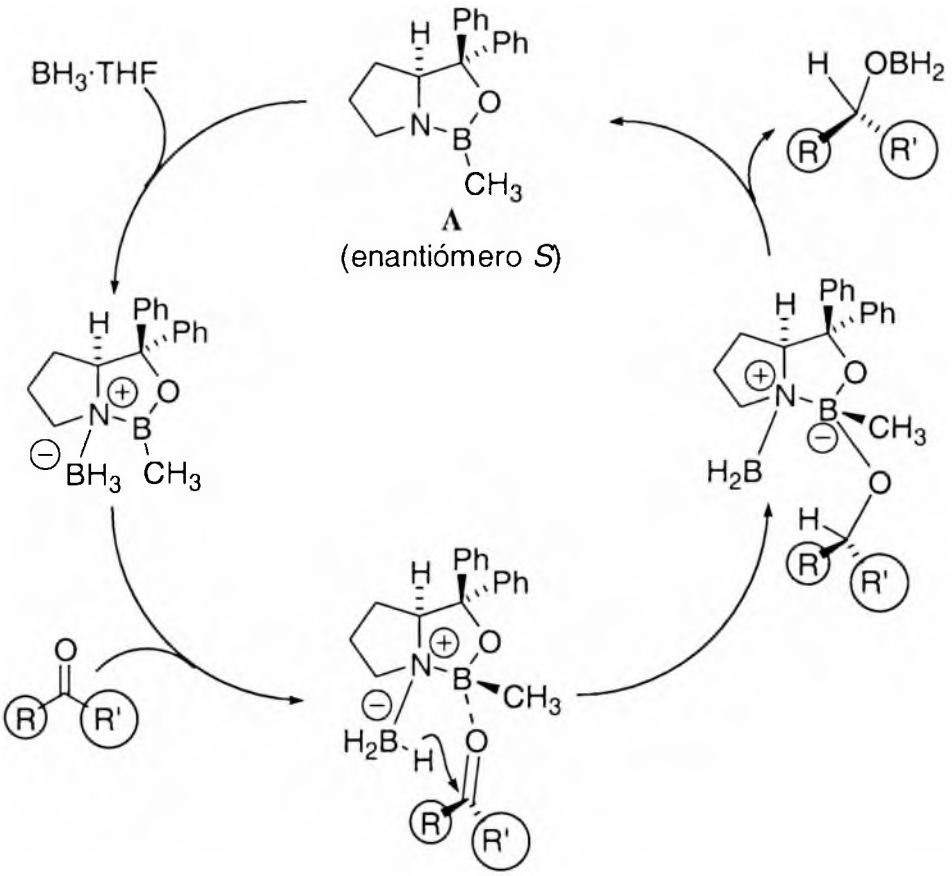


FIGURA 12.9. Mecanismo de la reducción enantioselectiva de cetonas con BH_3-THF y una oxazaborolidina enantioméricamente pura como catalizador.

Esta reacción se ha aplicado con éxito en una de las síntesis enantioselectivas del antidepresivo (S)-fluoxetina, así como para la obtención de diversas ariletanolaminas adrenérgicas enantioméricamente puras (figura 12.10).

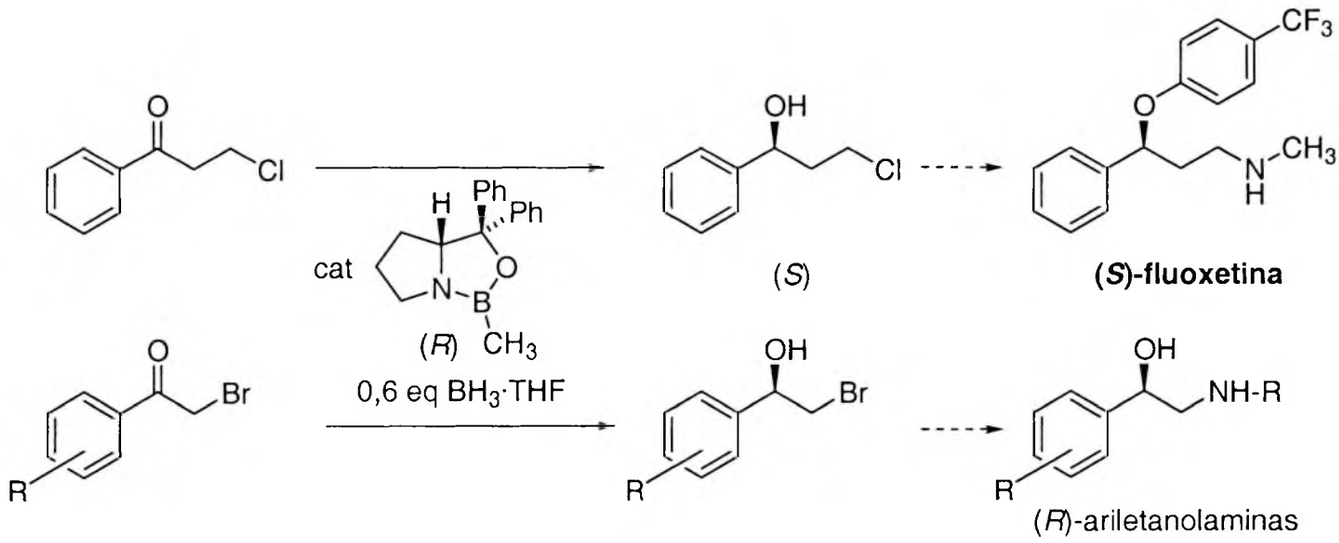


FIGURA 12.10. Reducción enantioselectiva de cetonas en la síntesis de algunos fármacos representativos.

12.3.2. Hidroformilación y carbonilación enantioselectiva de olefinas terminales

La reacción de hidroformilación de olefinas terminales consiste en la adición de CO y H_2 sobre el doble enlace para dar mezclas de aldehidos lineales y ramificados (figura 12.11).

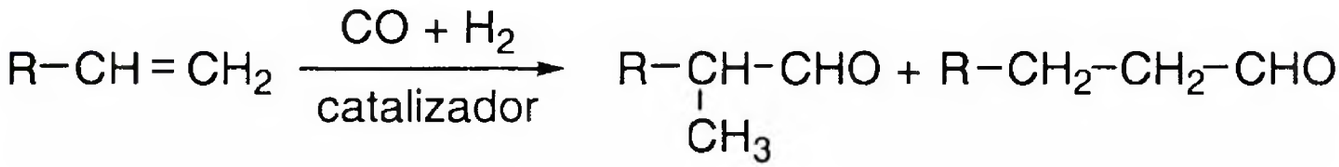


FIGURA 12.11. Reacción de hidroformilación de olefinas.

La hidroformilación de olefinas es un proceso de gran importancia industrial, particularmente para la industria petroquímica. En este contexto, la optimización de esta reacción se ha orientado hacia la obtención de los correspondientes aldehidos lineales. No obstante, la mayor versatilidad sintética de los aldehidos ramificados, así como la posibilidad de obtenerlos en forma enantioméricamente pura, ha impulsado durante los últimos años la investigación en este campo. Éste es un proceso complejo en el que se ha de optimizar, fundamentalmente: *a)* la relación de aldehído ramificado frente a aldehído lineal; *b)* el exceso enantiomérico del proceso, y *c)* la integridad configuracional del aldehído final, fácilmente racemizable en las condiciones de reacción. En el contexto de la síntesis de fármacos, este proceso se ha optimizado satisfactoriamente para la producción industrial de precursores avanzados de antiinflamatorios del grupo de los ácidos arilpropiónicos, como el (S)-naproxeno o el (S)-ibuprofeno (figura 12.12). Obsérvese la utilización de (*S,S*)-BPPM como ligando quiral responsable de la enantioselectividad del proceso. Por otra parte, el empleo de ortoformiato de trietilo

como disolvente conduce directamente a los dietilacetales, más estables configuracionalmente que los correspondientes aldehidos.

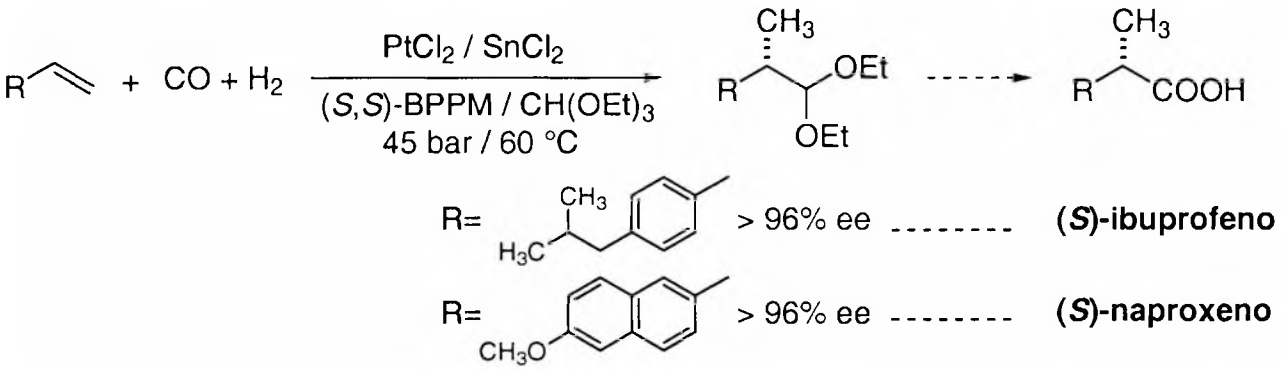


FIGURA 12.12. Hidroformilación asimétrica en la síntesis de ácidos arilpropiónicos antiinflamatorios.

Un proceso muy relacionado es la *hidrocarboxilación enantioselectiva* de olefinas. En presencia de un ligando quiral, la adición de CO y H_20 sobre olefinas cata lizada por un sistema de Pd-Cu, conduce a los correspondientes ácidos α-metilcarboxílicos con buenos rendimientos y excesos enantioméricos. Al igual que en el caso anterior, este proceso se ha aplicado con éxito en la síntesis industrial de precursores de ácidos arilpropiónicos antiinflamatorios (figura 12.13).

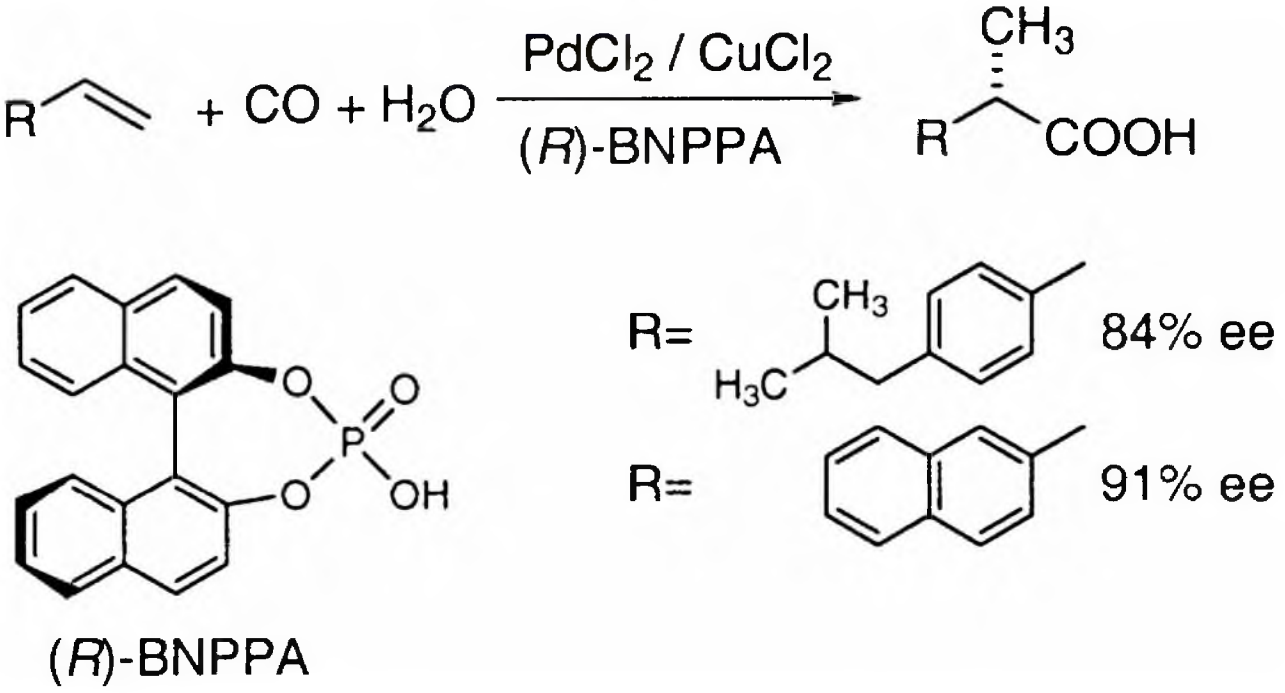


FIGURA 12.13. Hidrocarboxilación asimétrica de definas en la síntesis de ácidos arilpropiónicos antiinflamatorios.

12.3.3. Oxidaciones enantioselectivos

Las oxidaciones, en general, constituyen un amplio grupo de transformaciones funcionales de gran importancia en síntesis orgánica. Durante las últimas décadas, se ha dedicado un gran esfuerzo al desarrollo de nuevos métodos de oxidación eficaces y selectivos capaces de emular a los sistemas redox naturales. En este contexto, los métodos *enantioselectivos* representan un reto adicional que encuentra su complejidad máxima cuando se plantean versiones *catalíticas* de los mismos. Sin embargo, a pesar de las dificultades que entrañan estos sistemas, durante los últimos años se han desarrollado diversos procesos de oxidación enantioselectivos y catalíticos que han pasado a ocupar un papel fundamental en la metodología sintética actual.

A) Epoxidación asimétrica de olefinas

Desde su descubrimiento en 1980, la *epoxidación de Sharpless* de *alcoholes alílicos* se ha convertido en un referente en síntesis asimétrica catalítica. La reacción consiste en la formación enantioselectiva de un epóxido sobre el doble enlace de un alcohol alílico. En presencia de una cantidad catalítica (5-10 mol%) de tetraisopropóxido de titanio $Ti(O^iPr)_4$, un éster del ácido D-O L-tartárico como ligando quiral e hidroperóxido de *terc*-butilo (TBHP) como agente oxidante, se obtienen los correspondientes epóxidos con buenos rendimientos y elevados excesos enantioméricos (figura 12.14).

Hay algunos aspectos interesantes de esta reacción que merecen ser destacados. Desde un punto vista mecanístico, es fundamental el grupo hidroxilo del alcohol alílico como punto de anclaje del catalizador (figura 12.15). En consecuencia, la epoxidación asimétrica de Sharpless no es eficaz ni sobre olefinas aisladas ni sobre alcoholes homoalílicos o superiores. Asimismo, es imprescindible que el medio de reacción sea estrictamente anhidro. Ello se consigue mediante el empleo de tamices moleculares de 3 ó 4 Å, lo que elimina las trazas de agua del medio de reacción y permite que el proceso pueda ser catalítico respecto al complejo de titanio. Por último, dado que la inducción de la quiralidad procede de un tartrato y que tanto los tartratos de la serie D-como de la serie L-son accesibles a partir de la reserva quiral, es posible controlar el sentido de la inducción asimétrica a partir de la configuración del tartrato empleado como ligando.

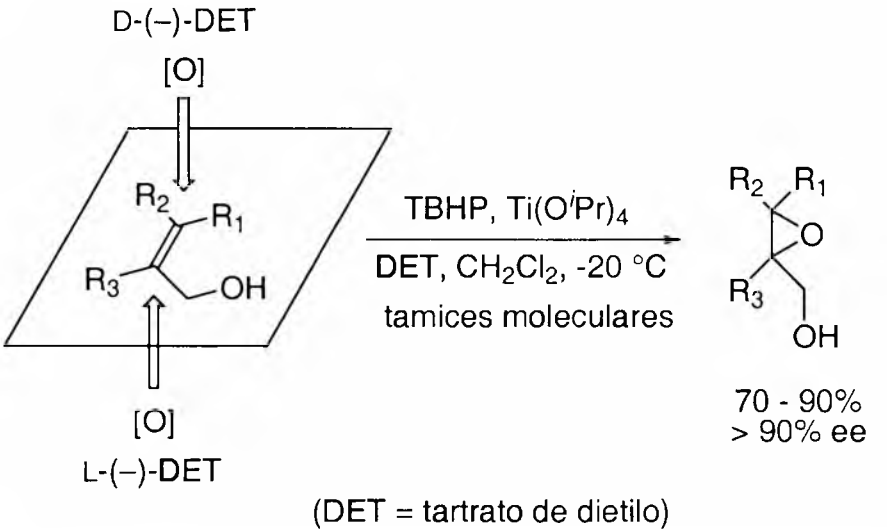


FIGURA 12.14. Epoxidación catalítica asimétrica de alcoholes alílicos (epoxidación de Sharpless).

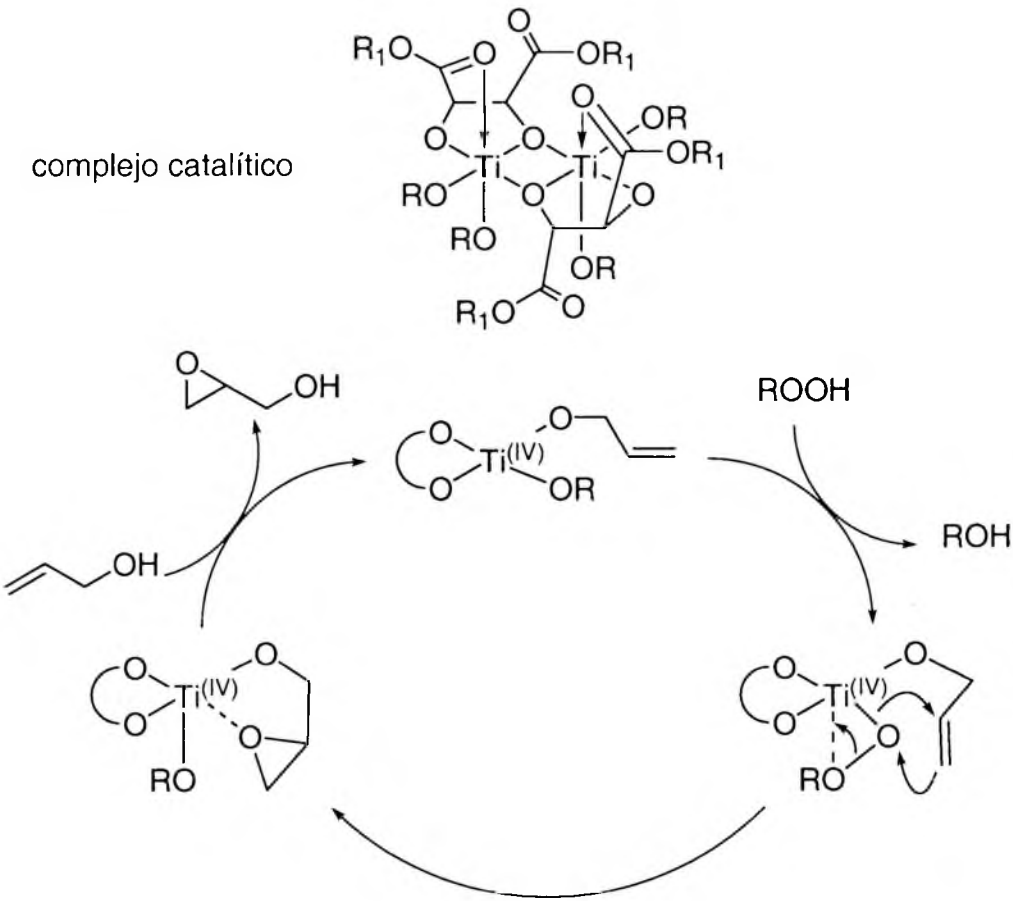


FIGURA 12.15. Mecanismo de la epoxidación de Sharpless.

La epoxidación de Sharpless se ha utilizado en innumerables procesos de síntesis asimétrica, tanto a escala de laboratorio como a escala industrial. En este contexto, se destaca la síntesis de ambos enantiómeros del glicidol a partir del alcohol alílico (figura 12.16). Aunque los excesos enantioméricos no son tan elevados como a partir de otros alcoholes alílicos, su conversión en los correspondientes arilsulfonatos permite su enriquecimiento por cristalización (véase el capítulo 10).

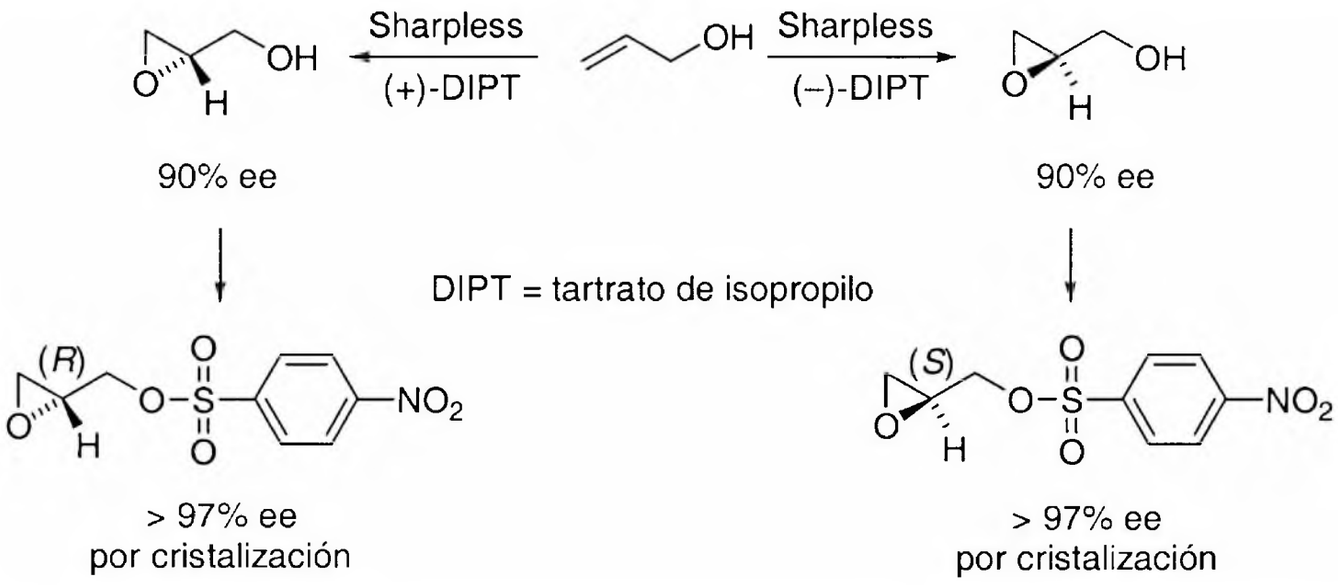


FIGURA 12.16. Obtención de ambos enantiómeros del glicidol por epoxidación de Sharpless y cristalización de los correspondientes arilsulfonatos.

Estos arilsulfonatos de glicidilo se han empleado, entre otras muchas, en la síntesis enantioselectiva de ariloxipropanolaminas (figura 12.17). Recordemos (véase el capítulo 10) que, en la reactividad de los derivados del glicidol, es fundamental el control de la regioquímica en el ataque de nucleófilos sobre los carbonos C1 o C3 de estos compuestos.

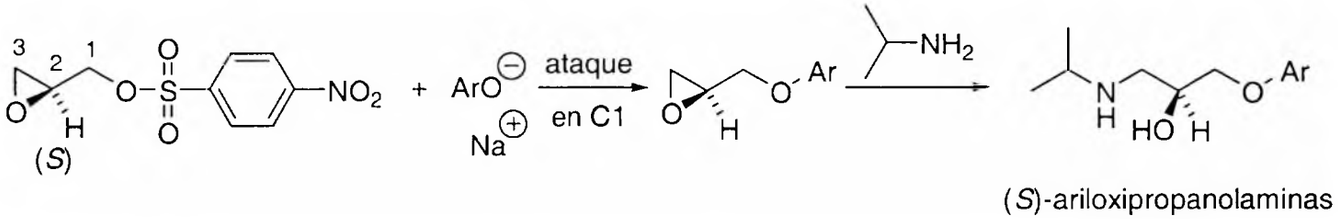


FIGURA 12.17. Síntesis enantioselectiva de ariloxipropanolaminas a partir de arilsulfonatos de glicidilo.

Un método complemetario a la epoxidación de Sharpless es la *epoxidación de olefinas de Jacobsen*. A diferencia del método de Sharpless, es posible la epoxidación asimétrica de olefinas proquirales sin necesidad de grupo funcional alguno que dirija el proceso de oxidación. La epoxidación de Jacobsen se lleva a cabo con hipo-clorito sódico en presencia de un complejo de Mn^{3+} con una base de Schiff quiral (figura 12.18). La versatilidad de este proceso, unido al bajo coste del agente oxidante, ha hecho de este método una herramienta muy útil en el diseño de síntesis enantioselectivas a escala industrial.

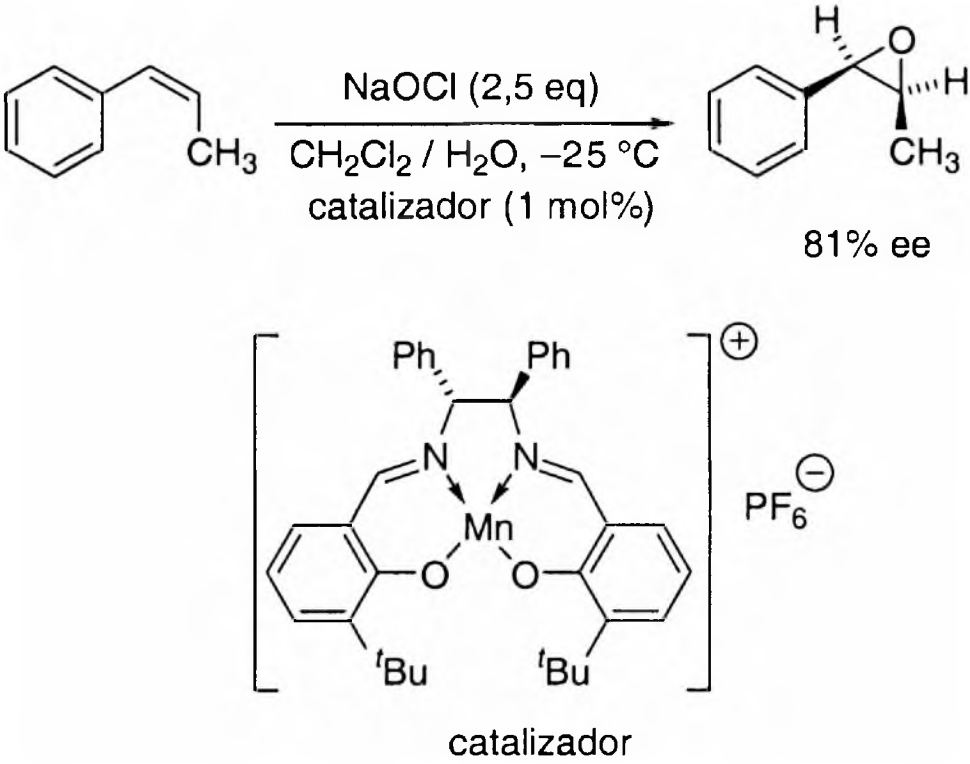


FIGURA 12.18. Epoxidación asimétrica de Jacobsen.

Un ejemplo en el que se ilustra el interés industrial de este método es la síntesis del (lS,2R)-l-amino-2-indanol, uno de los fragmentos del fármaco anti-SIDA *indinavir.* Curiosamente, ambos enantiómeros del catalizador de Jacobsen **B** (figura 12.19) se han empleado con éxito en dos síntesis alternativas para dicho compuesto a partir del indeno. En ambos casos, las modificaciones funcionales de los epóxidos resultantes conducen a sistemas de 1,3-oxazolina que, por hidrólisis áci-da, proporcionan el l-amino-2-indanol requerido.

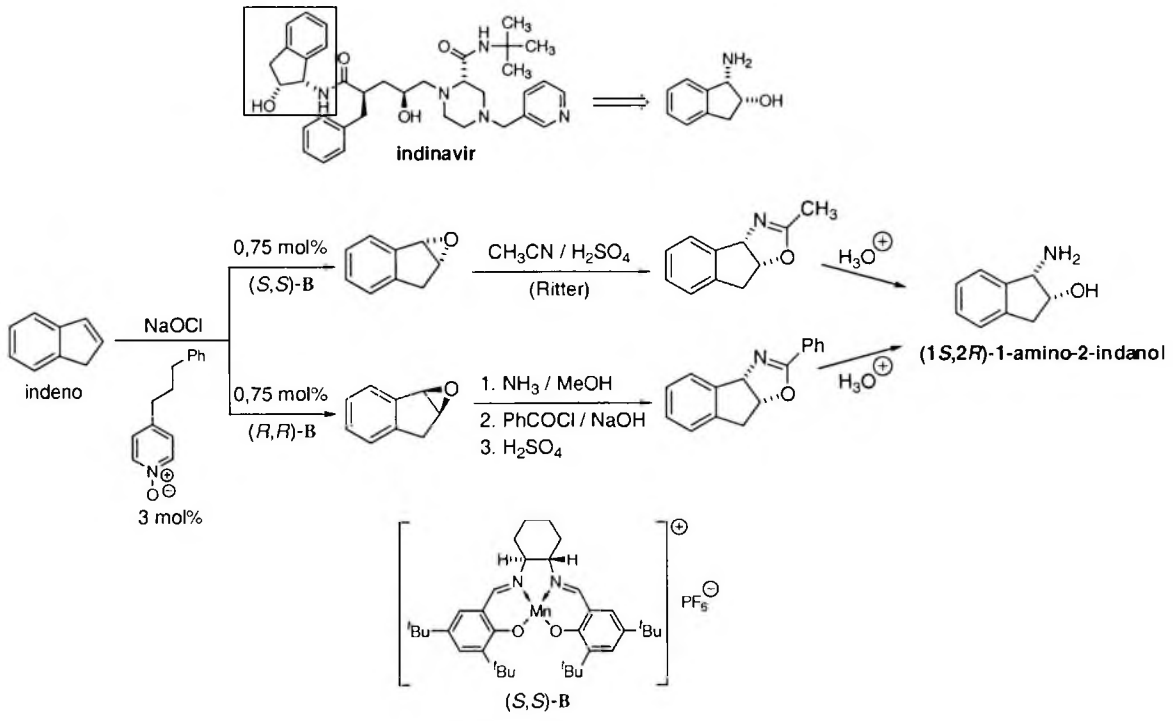


FIGURA 12.19. Síntesis enantioselectivos del (1 *S*,2R)-l-amino-2-indanol por epoxidación asimétrica de Jacobsen.

B) Dihidroxilación y aminohidroxilación de Sharpless

Tras los resultados alcanzados con la epoxidación asimétrica, el grupo de Sharpless desarrolló un método eficaz para la dihidroxilación de olefinas. Este método conduce a dioles *cis* a partir de alquenos con elevados excesos enantioméricos. La especie oxidante es el OsO_4, que se genera *in situ* a partir de osmiato potásico ($K_2O_SO_2(OH)_4$). En presencia de ligandos enantioméricamente puros, obtenidos por reacción entre la dihidroquinidina (DHQD) o la dihidroquinina (DHQ) con 1,4-dicloroftalazina (figura 12.20), se obtienen los correspondientes dioles con elevada enantioselectividad. Aunque el mecanismo de esta oxidación no está completamente elucidado, se ha propuesto un modelo que permite predecir el sentido de la inducción asimétrica a partir del tamaño relativo de los sustituyentes del alque-no de partida.

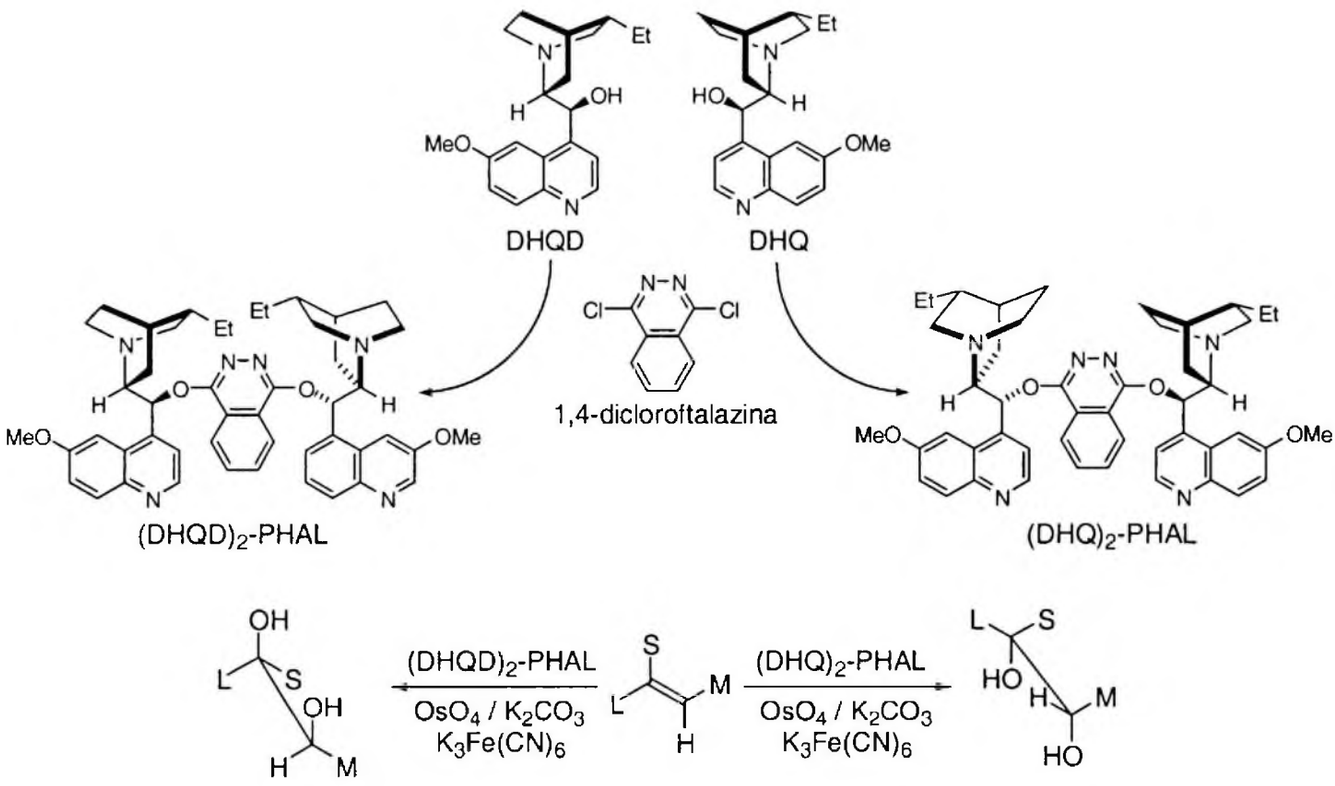


FIGURA 12.20. Dihidroxilación asimétrica de olefinas.(L, grupo grande; M, grupo mediano; S, grupo pequeño.)

Obsérvese que los ligandos quirales empleados son, en realidad, diastereómeros. No obstante, dado el carácter opuesto de la enantioselectividad que inducen, se consideran especies "pseudo-enantiómeras". Desde un punto de vista preparativo, un aspecto interesante de este proceso es que el OsO_4, altamente tóxico, puede emplearse en cantidades catalíticas si se añade un agente oxidante en cantidad estequiométrica. El ferricianuro potásico ($K_3Fe(CN)_6$) es el oxidante de elección y permite la regeneración del OsO_4 a partir de las especies reducidas de osmio formadas en el curso de la oxidación de la olefina. Un ejemplo de la aplicación de este método se encuentra en la síntesis de uno de los intermedios del anticanceroso *docetaxel* a partir del cinamato de metilo (figura 12.21).

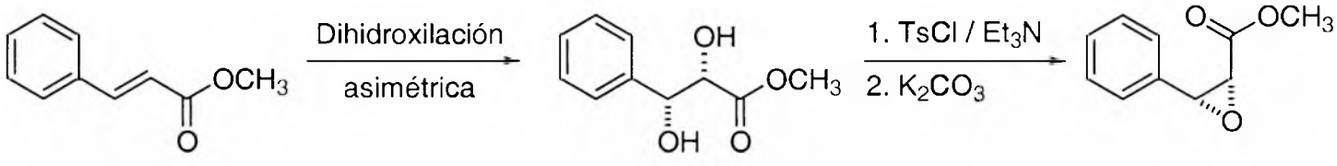
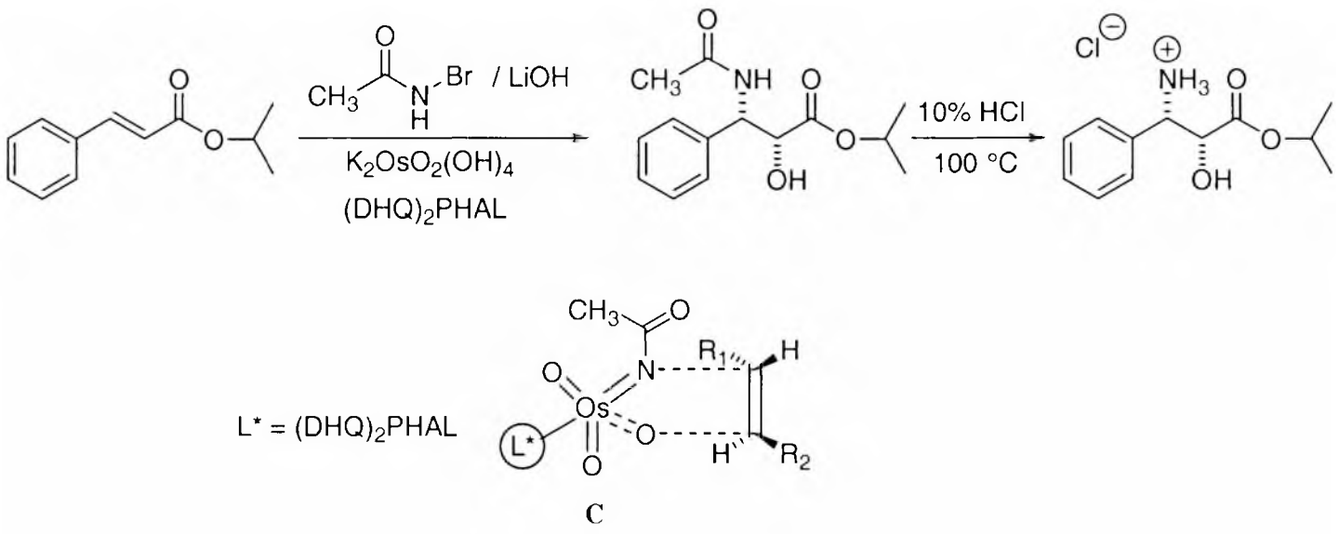


FIGURA 12.21. Dihidroxilación asimétrica del cinamato de metilo

Una variación de este método permite la *aminohidroxilación* de olefinas de forma enantioselectiva. Así, en presencia de *N*-bromoacetamida tiene lugar la formación de un intermedio**C** que se adiciona sobre la olefina de partida para dar un α-acetamidoalcohol. Esta reacción se ha aplicado con éxito en la síntesis del éster metílico de la (2R,3*S*)-

fenilisoserina en el contexto de una aproximación alternativa a la indicada anteriormente para la síntesis de análogos del taxol (figura 12.22).



Modelo propuesto para la
aminohidroxilación asimétrica

FIGURA 12.22. Síntesis del éster isopropílico de la (2*R*,3*S*)-fenilisoser¡na por aminohidroxilación de Sharpless.

12.3.4. Ácidos de Lewis quirales

Los ácidos de Lewis son especies que se emplean en numerosas reacciones de formación de enlaces C-C en síntesis orgánica. En muchos casos se utilizan en cantidades catalíticas, por lo que son candidatos idóneos para el desarrollo de procesos enantioselectivos en presencia de ligandos quirales adecuados. Los estudios en este campo han sido muy numerosos durante los últimos años y hoy en día se conocen diversos procesos enantioselectivos basados en el empleo de ácidos de Lewis quirales. A modo de ejemplo se destacarán algunas aplicaciones de variantes catalíticas asimétricas de la *condensación aldólica* y de la *cicloadición de Diels-Alder* como dos de los procesos más representativos en lo que respecta a su aplicación en síntesis de fármacos.

La *condensación aldólica* consiste en la reacción entre un enolato y un compuesto carbonílico para dar compuestos altamente funcionalizados en los que tiene lugar la formación de nuevos centros estereogénicos. Los trabajos pioneros de Masamune y Evans con enolatos de boro como auxiliares quirales, fácilmente accesibles a partir de la reserva quiral, representaron el punto de arranque en la aplicación de la condensación aldólica en síntesis asimétrica. Algo después, Mukaiyama desarrolló una versión enantioselectiva de este proceso con la ayuda de ligandos quirales derivados de diaminas. Aunque la reacción era estequiométrica respecto al ligando quiral, sentó las bases para el desarrollo de versiones catalíticas enantioselectivas.

Una de las primeras reacciones aldólicas catalíticas enantioselectivas fue la desarrollada por el grupo de Ito para la condensación de aldehidos con α-isocianocarboxilatos de alquilo en presencia de un complejo quiral de oro (figura 12.23). La reacción

conduce a una oxazolina, generalmente con elevados excesos enantioméricos, cuya hidrólisis origina β-hidroxi-α-aminoácidos.

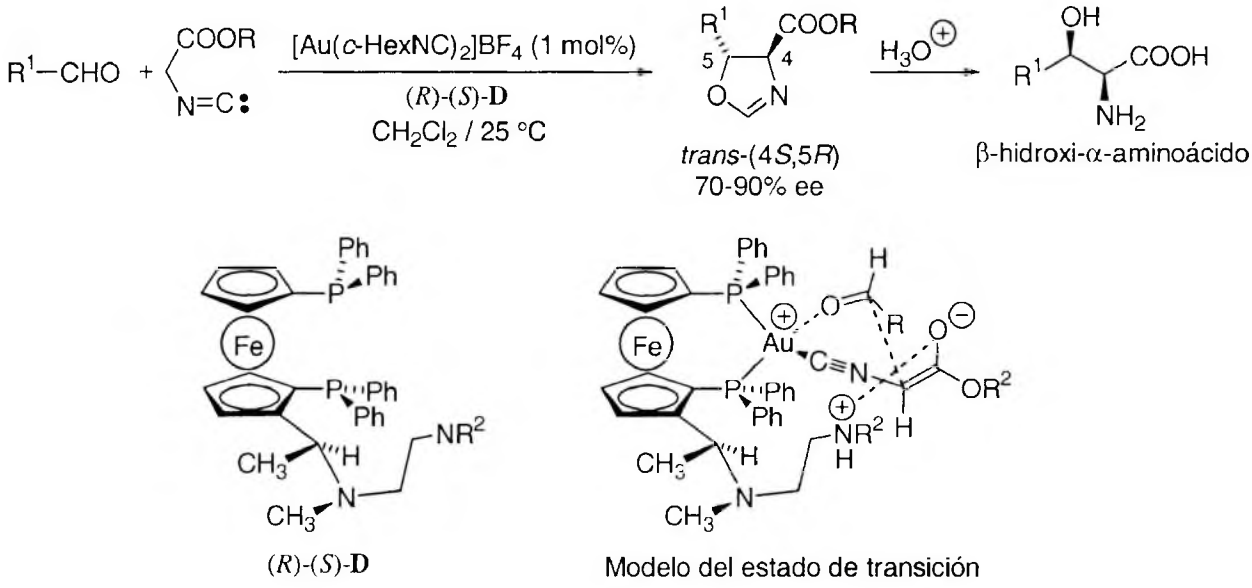


FIGURA 12.23. Condensación aldólica enantioselectiva catalizada por complejos de oro y modelo del estado de transición propuesto.

Una variante de este proceso consiste en el empleo de un enolato formado a partir del isocianuro de tosilmetilo (TosMIC) y un complejo quiral de plata como catalizador. La reducción de la sulfoniloxazolina intermedia conduce a sistemas de β-ami-noalcohol, como las ariletanolaminas si **R** es un sistema aromático (figura 12.24).

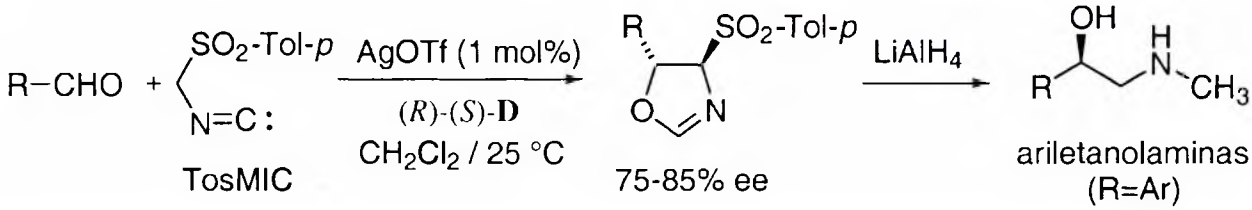


FIGURA 12.24. Obtención de ariletanolaminas por condensación aldólica enantioselectiva

La *condensación nitroaldólica* es una variante de la condensación aldólica en la que se emplea un nitroalcano como precursor de un enolato. Shibasaki ha descrito una versión enantioselectiva de la misma en la que se emplea un complejo de lantano y (*R*) - BINOL como catalizador quiral (figura 12.25).

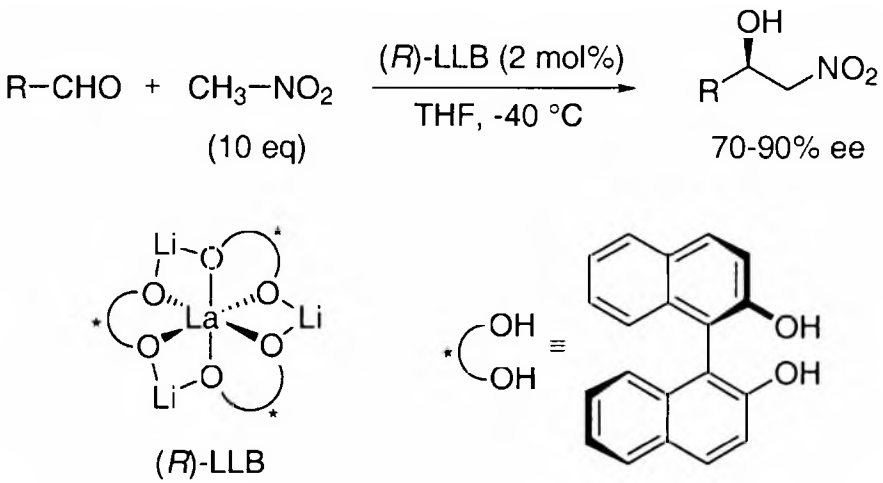


FIGURA 12.25. Condensación nitroaldólica enantioselectiva.

El mecanismo propuesto para esta reacción se indica en la figura 12.26. El proceso se inicia con el intercambio de un binaftol por nitrometano para dar un enolato quiral.

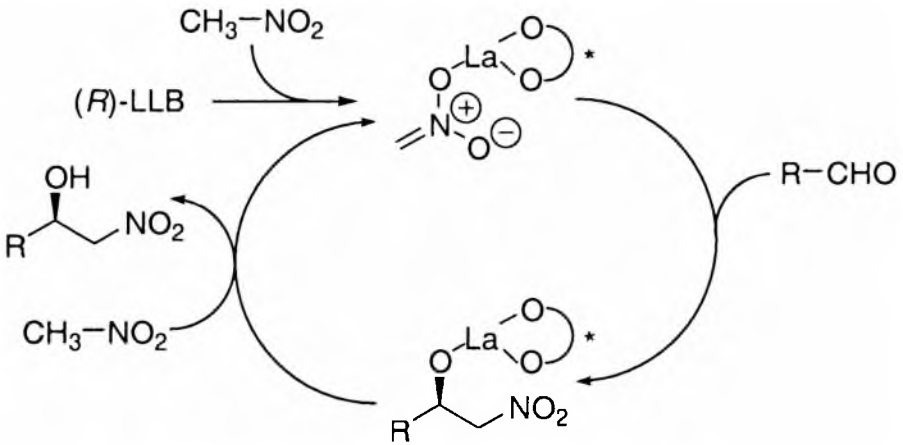


FIGURA 12.26. Mecanismo propuesto para la condensación nitroaldólica enantioselectiva.

La reducción de los β-nitroalcoholes resultantes conduce a los correspondientes β-aminoalcoholes. Esta reacción se ha utilizado con éxito en la síntesis enantioselectiva de fármacos adrenérgicos de la familia de las ariletanolaminas y de las ariloxipropanolaminas (figura 12.27).

La *cicloadición de Diels-Alder* es otra de las reacciones clásicas en síntesis orgánica de la que se han desarrollado versiones enantioselectivas muy eficaces. Así, en el contexto de la síntesis de prostaglandinas (véase el capítulo 17), la reacción entre el 5-benciloximetil-l,3-ciclopentadieno y la *N*-acriloil-l,3-oxazolidín-2-ona catalizada por el compuesto quiral de aluminio **E**, conduce con elevados rendimientos y exceso enantiomérico al aducto **F**. Es interesante destacar que el exceso enantiomérico de **F** puede llegar al 100% por recristalización, lo que pone de manifiesto la utilidad preparativa de esta reacción (figura 12.28).

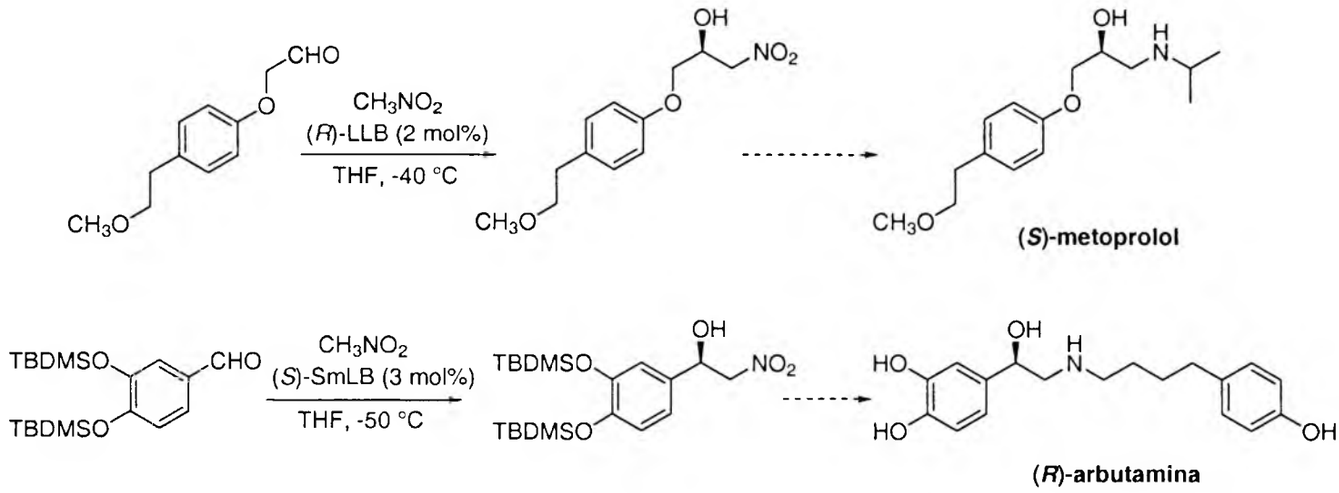


FIGURA 12.27. Aplicación de la condensación nitroaldólica asimétrica en la síntesis de ariletanolaminas y de ariloxipropanolaminas.

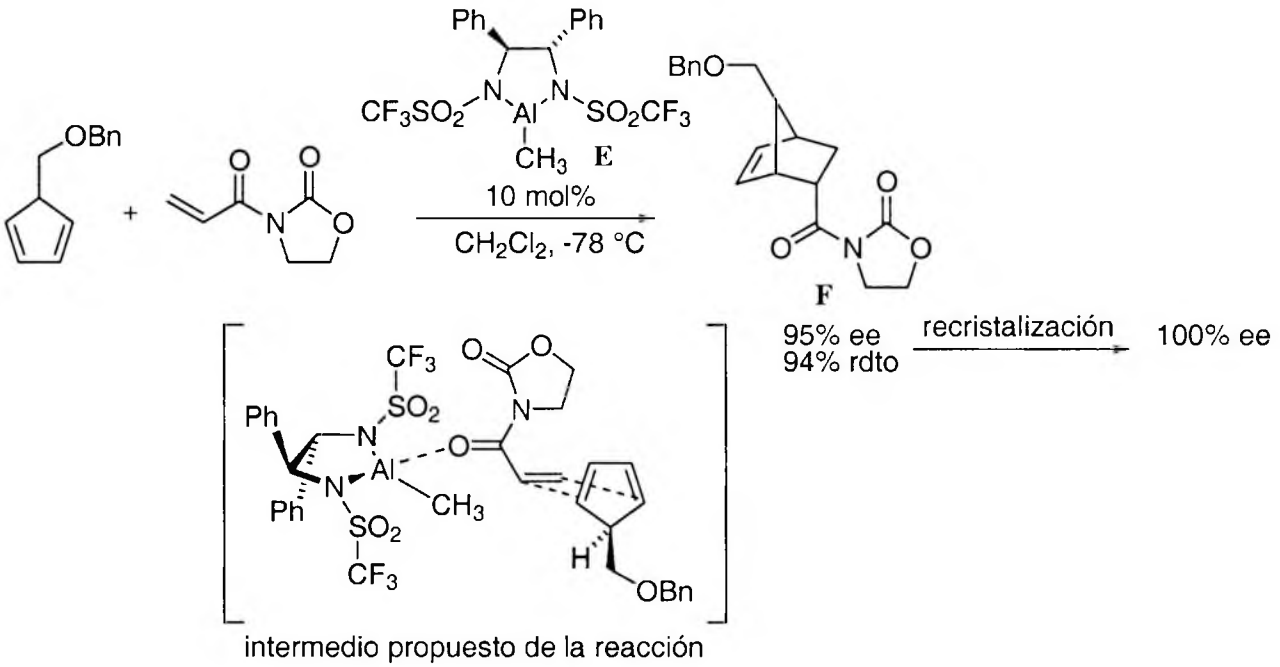


FIGURA 12.28. Cicloadición de Diels-Alder enantioselectiva en la síntesis de prostaglandinas.

12.4. Otros procesos catalíticos enantioselectivos

Además de los métodos basados en el empleo de metales de transición, se han desarrollado otros procesos asimétricos catalíticos que han encontrado aplicación en síntesis de fármacos. Mencionaremos como más significativos el empleo de lizadores derivados de *aminoácidos* en condensaciones aldólicas y en reacciones de epoxidación, así como el empleo de *aminas enantioméricamente puras* derivadas de alcaloides como catalizadores de transferencia de fase.

12.4.1. Aminoácidos y polipéptidos como catalizadores quirales

Se han descrito algunos ejemplos en la literatura relativos al empleo de aminoácidos como catalizadores quirales en síntesis orgánica. Un ejemplo clásico es la condensación aldólica intramolecular, catalizada por L-prolina, de la tricetona **G** para dar el sistema bicíclico **H** con rendimiento cuantitativo y elevado exceso enantiomérico (figura 12.29). La dicetona **H** es un precursor en la síntesis total de 19-noresteroides.

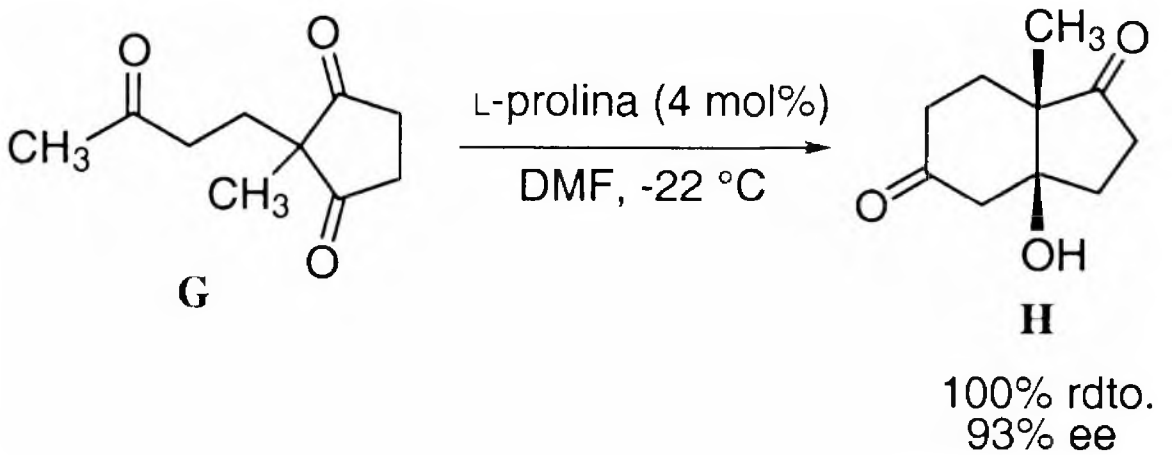


FIGURA 12.29. Condensación aldólica intramolecular catalizada por la L-prolina.

Los polipéptidos también se han utilizado como catalizadores quirales eficaces en síntesis asimétrica. Un ejemplo ilustrativo es la epoxidación asimétrica de chalconas catalizada por la poli-L-leucina (figura 12.30). Este proceso se ha utilizado en una de las primeras etapas de la síntesis del *pobilukast*, un antagonista del leucotrieno LTD_4 actualmente en desarrollo como antiasmático.

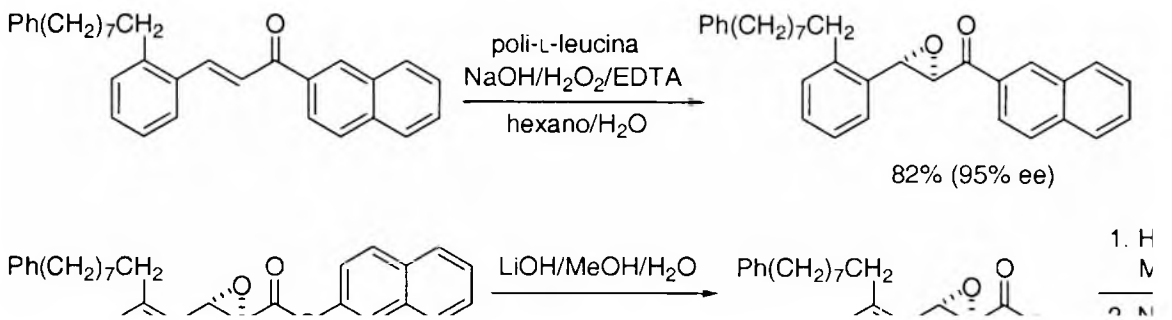


FIGURA 12.30. Epoxidación asimétrica catalizada por la poli-L-leucina.

12.4.2. Aminas enantioméricamente puras como catalizadores de transferencia de fase

Las reacciones catalizadas en transferencia de fase son procesos operativamente simples que requieren condiciones de reacción suaves y reactivos baratos. Estas características permiten su fácil escalado, por lo que son procesos muy interesantes desde un punto de vista industrial. Durante los últimos años se han desarrollado versiones enantioselectivas de este proceso basadas en el empleo de catalizadores de transferencia de fase enantioméricamente puros. En la figura 12.31 se indica, a modo de ejemplo, el mecanismo general de la alquilación de un grupo meti-leno activo en presencia de un catalizador de transferencia de fase quiral (Q*X).

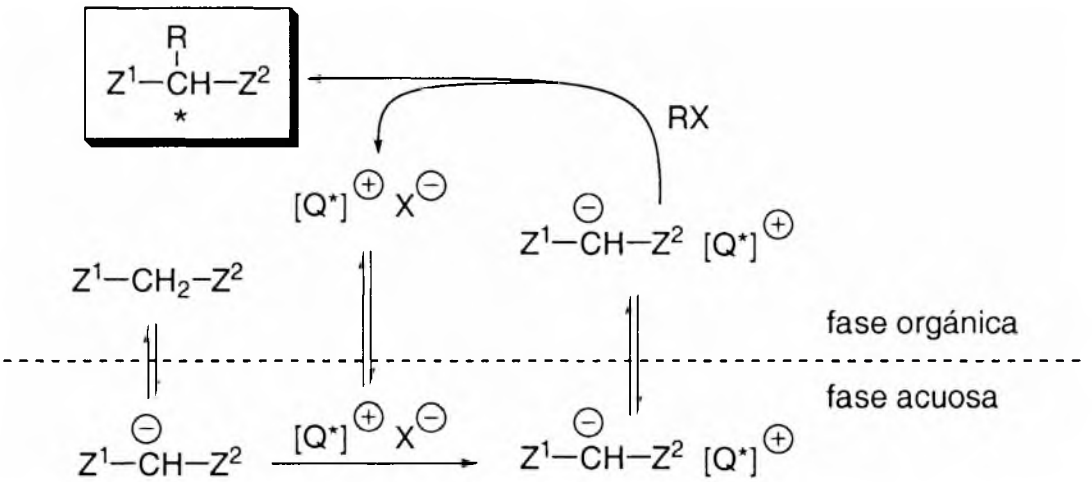
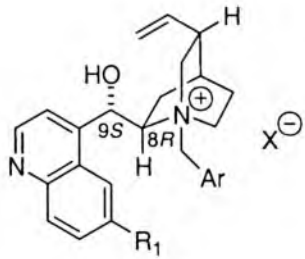


FIGURA 12.31. Meconismo de la catálisis por transferencia de fase en presencia de un catalizador quiral.

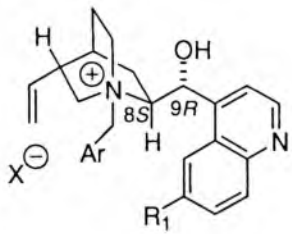
Los catalizadores más frecuentemente empleados en estos procesos suelen ser sales de amonio cuaternario derivadas de alcaloides del grupo cinchona o efedra. En la figura 12.32 se indican algunos de los más representativos.

La catálisis en transferencia de fase enantioselectiva se ha aplicado con éxito en diversas reacciones de formación de enlaces C-C, como la alquilación de eno-latos o la reacción de Michael. Asimismo, se conocen ejemplos de reducción de cetonas e iminas, epoxidaciones de alquenos y formación de enlaces carbono-heteroá-tomo. En el contexto de la síntesis de fármacos, destaca la síntesis de un precursor del uricosúrico (*S*)-indacrinona por metilación de la fenilindanona **I** en presencia del catalizador **J**, derivado de la cinconina (figura 12.33).

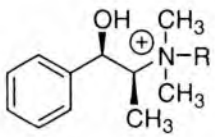
El mecanismo propuesto para explicar la enantioselectividad observada implica la formación de un par iónico entre el enolato de la fenilindanona de partida y el catalizador, de forma que la alquilación sólo es posible por una de las caras del enolato. Este par iónico estaría estabilizado por interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno e interacciones entre los grupos aromáticos del enolato y del catalizador (figura 12.34). La enantioselectividad observada en otros procesos de transferencia de fase puede explicarse a partir de modelos semejantes al aquí indicado.



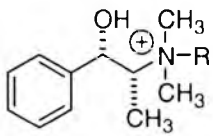
R_1=H: derivados de la cinconina
R_1=OCH_3: derivados de la quinidina



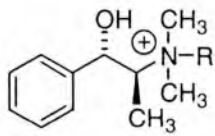
R_1=H: derivados de la cinconidina
R_1=OCH_3: derivados de la quinina



derivados de la
(–)-efedrina



derivados de la
(+)-efedrina



derivados de la
(+)-pseudoefedrina

FIGURA 12.32. Catalizadores quirales derivados de alcaloides empleados frecuentemente en catálisis en transferencia de fase.

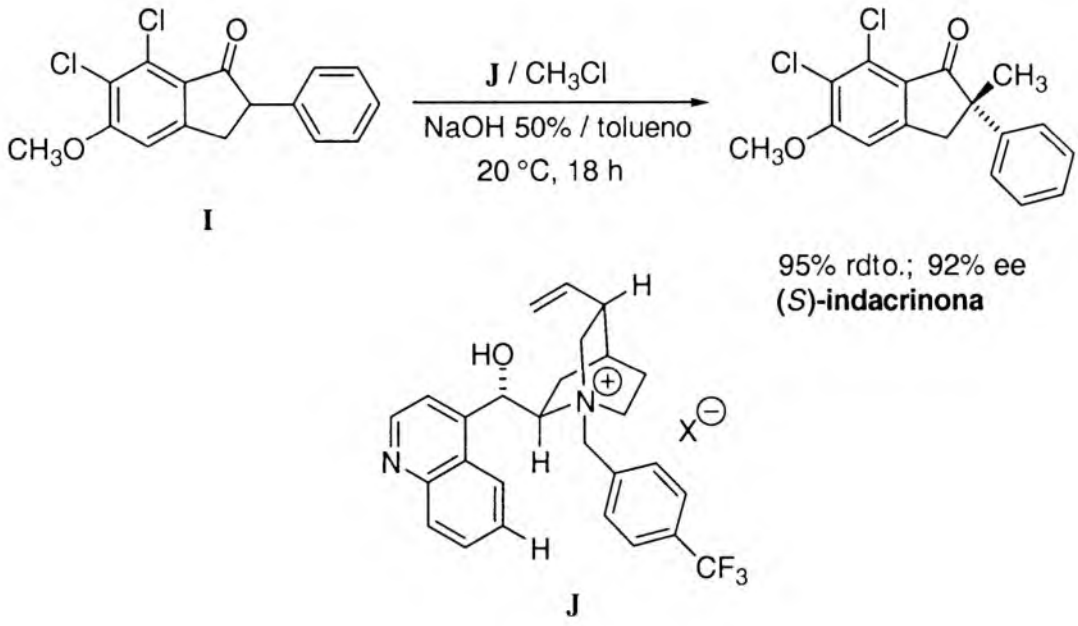


FIGURA 12.33. Alquilación enantioselectiva por catálisis en transferencia de fase.

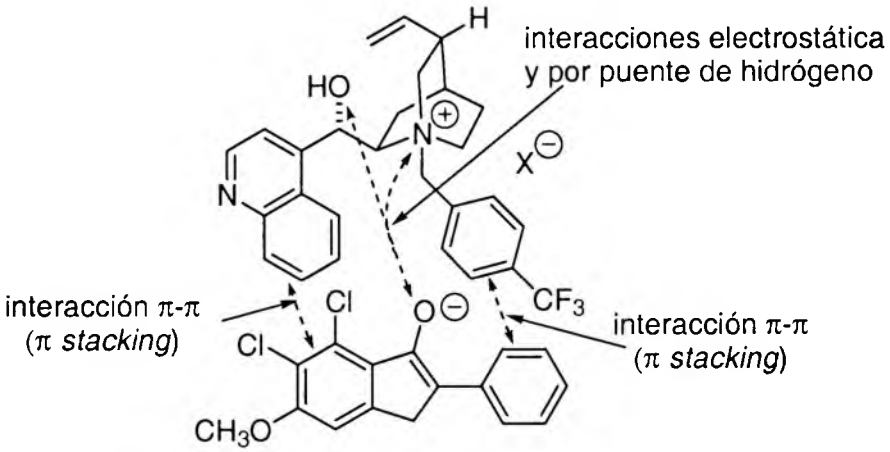


FIGURA 12.34. Modelo postulado para la alquilación enantioselectiva en presencia de un catalizador de transferencia de fase quiral.

PARTE III

SÍNTESIS DE FAMILIAS DE FÁRMACOS RELACIONADOS CON PRODUCTOS NATURALES

13
Nucleósidos y análogos

Los nucleósidos son componentes esenciales de los ácidos nucleicos. Están formados por un azúcar (ribosa o desoxirribosa) y una base nitrogenada (adenina, timina, guanina, citosina o uracilo) unida al azúcar sobre el carbono Cl (figura 13.1).

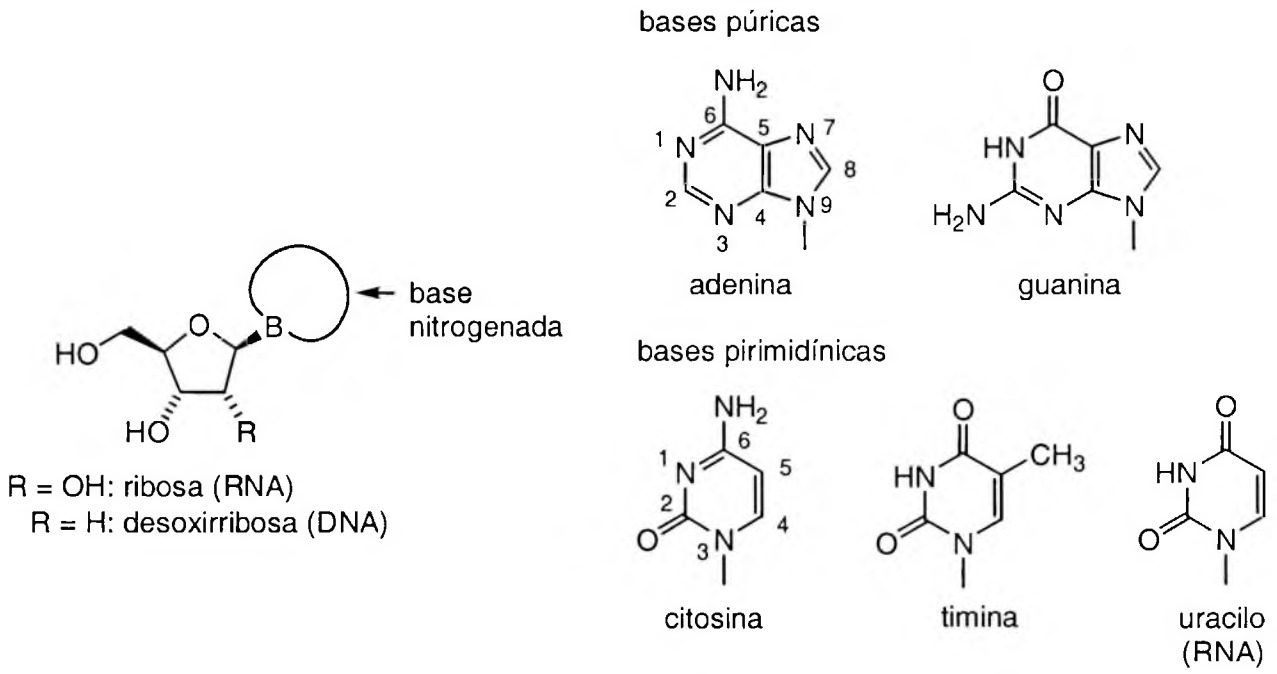


FIGURA 13.1. Estructuro general de los nucleósidos.

Debido al papel esencial de los ácidos nucleicos en los procesos de duplicación celular, los nucleósidos se han utilizado como dianas terapéuticas para el diseño de análogos capaces de incorporarse en la biosíntesis de los ácidos nucleicos y dar lugar a disfunciones celulares irreversibles acompañadas, generalmente, de muerte celular.

Este modo de acción como *antimetabolitos de los ácidos nucleicos* es el que muestran diversos análogos de nucleósidos empleados como fármacos anticancerosos, antivíricos o antifúngicos. Asimismo, ciertos análogos de las bases nitrogenadas, algunos de los cuales ya han sido considerados en los capítulos 5 y 6, actúan de modo semejante.

Desde un punto de vista estructural, los análogos de los nucleósidos se han diseñado de acuerdo con alguno de los siguientes planteamientos: *a*) modificación del azúcar; *b*) modificación de la base nitrogenada, y *c*) análogos acíclicos (figura 13.2).

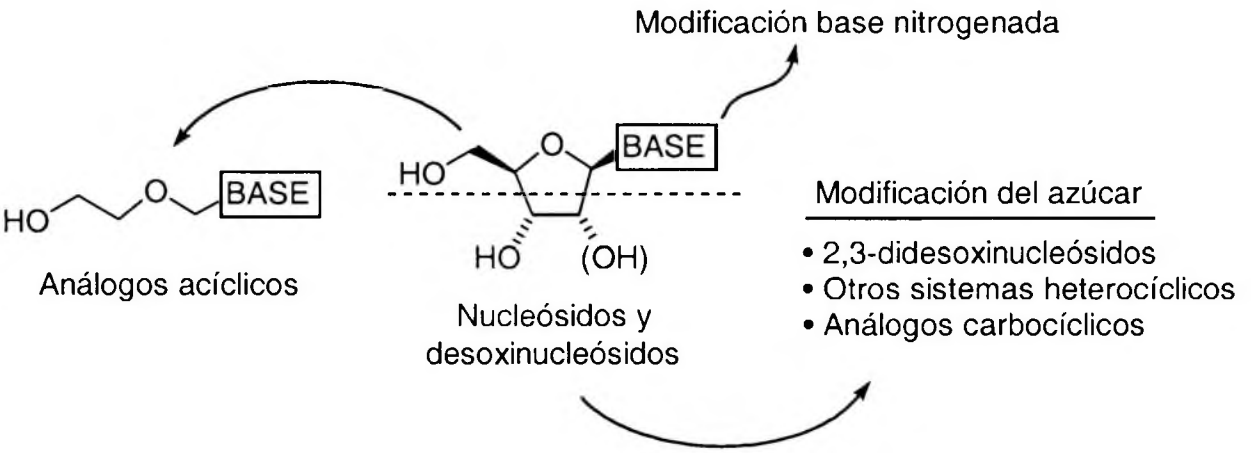


FIGURA 13.2. Análogos de nucleósidos

13.1. Modificaciones del azúcar

La síntesis de análogos de nucleósidos diseñados por modificación del azúcar se ha estudiado extensamente en los últimos años. Entre los grupos más representativos se encuentran los *2,3-didesoxirribonucleósidos* y los *análogos carbo y heterocíclicos de nucleósidos*, algunas de cuyas aproximaciones sintéticas se indican en los siguientes apartados.

13.1.1. Síntesis de 2,3-didesoxinucleósidos.

Los métodos más utilizados para la síntesis de *2,3-didesoxinucleósidos* suelen basarse en dos aproximaciones: *a)* la reducción de *ribonucleósidos*, y *b*) el empleo de precursores de la reserva quiral (capítulo 10). Dentro del primer grupo, un método ya clásico es el desarrollado por Moffat, que consiste en la aplicación a la química de los nucleósidos de la *reacción de Mattocks* entre 1,2-dioles y el bromuro de α-acetoxiisobutirilo (figura 13.3).

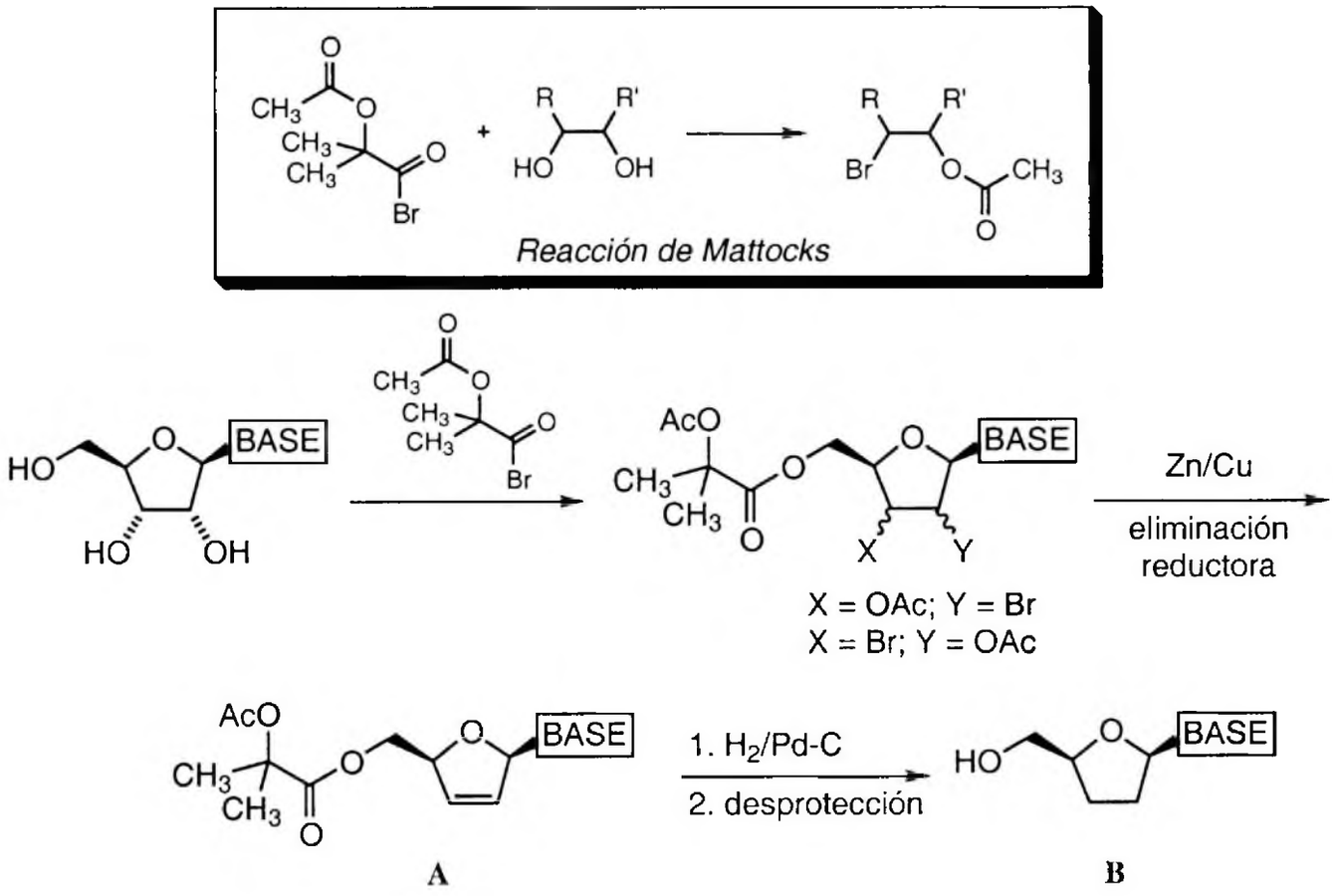


FIGURA 13.3. Síntesis de 2,3-didesoxinucleósidos desarrollado por Moffat a partir de la reacción de Mattocks.

Aunque la reacción de bromoacetilación del ribonucleósido conduce a una mezcla de bromoacetatos, la eliminación reductora de la misma conduce al didesoxinucleósido insaturado **A**. Si bien se han descrito diversos procedimientos para esta transformación, los mejores resultados se han obtenido con el par Zn/Cu. La desprotección posterior del alcohol primario y la hidrogenación catalítica del doble enlace C2-C3 conduce a los correspondientes didesoxinucleósidos saturados **B**.

Un método alternativo al que se acaba de describir es el que se basa en *la reacción de Corey-Winter* (figura 13.4).

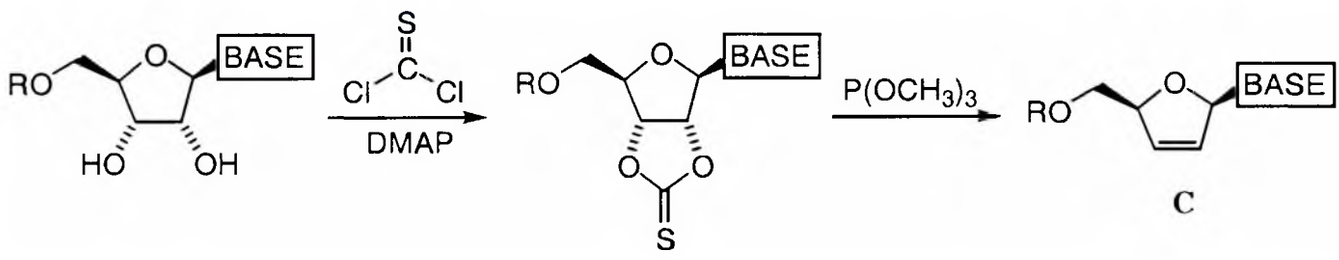


FIGURA 13.4. Aplicación de la reacción de Corey-Winter en la síntesis de didesoxinucleósidos.

La protección del grupo hidroxilo primario del ribonucleósido de partida, seguido de la reacción con tiofosgeno y posterior tratamiento del tiocarbonato cíclico intermedio con

fosfito de trimetilo conduce al didesoxinucleósido insaturado **C** a través de una eliminación *syn*, de acuerdo con el mecanismo que se indica en la figura 13.5.

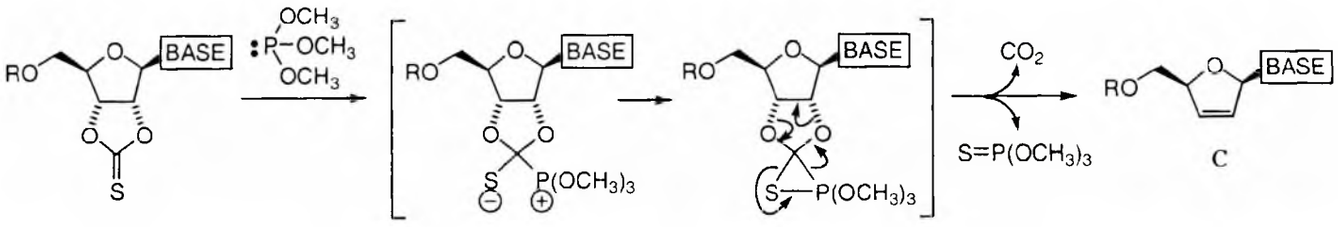


FIGURA 13.5. Mecanismo de la reacción de Corey-Winter.

Otro método relacionado con los anteriores para la obtención de didesoxinucleósidos a partir de ribonucleósidos es el basado en la *desoxigenación de Barton*. Se trata de un procedimiento clásico consistente en el tratamiento de un bisxantato **D** con hidruro de tributilestaño (Bu3SnH) para dar el didesoxinucleósido **C**, según el mecanismo que se indica en la figura 13.6. El empleo de Bu_3SnH presenta el inconveniente de la toxicidad asociada al estaño que queda como contaminante del producto final. El empleo de difenilsilano (Ph2SiH2) como alternativa al Bu3SnH permite la obtención del producto final libre de contaminantes tóxicos.

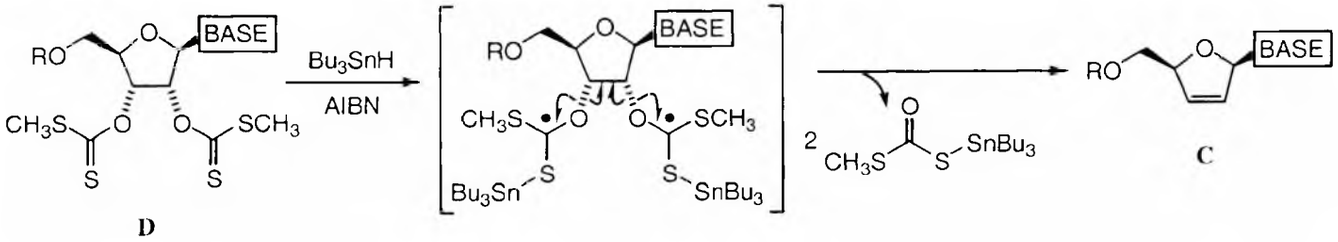


FIGURA 1 3.6. Síntesis de didesoxinucleósidos por desoxigenación de Barton.

En cuanto a los métodos descritos para la obtención de 2,3-didesoxinucleósidos a partir de la reserva quiral, merecen especial atención los basados en el empleo de la lactona **E**, que puede obtenerse tanto a partir del ácido L-glutámico, como por reducción de la lactona **J** (figura 13.7). Esta última puede obtenerse a partir del diacetónido del $_D$-manitol o de la $_D$-ribonolactona, como se indica en el apartado 13.1.2.

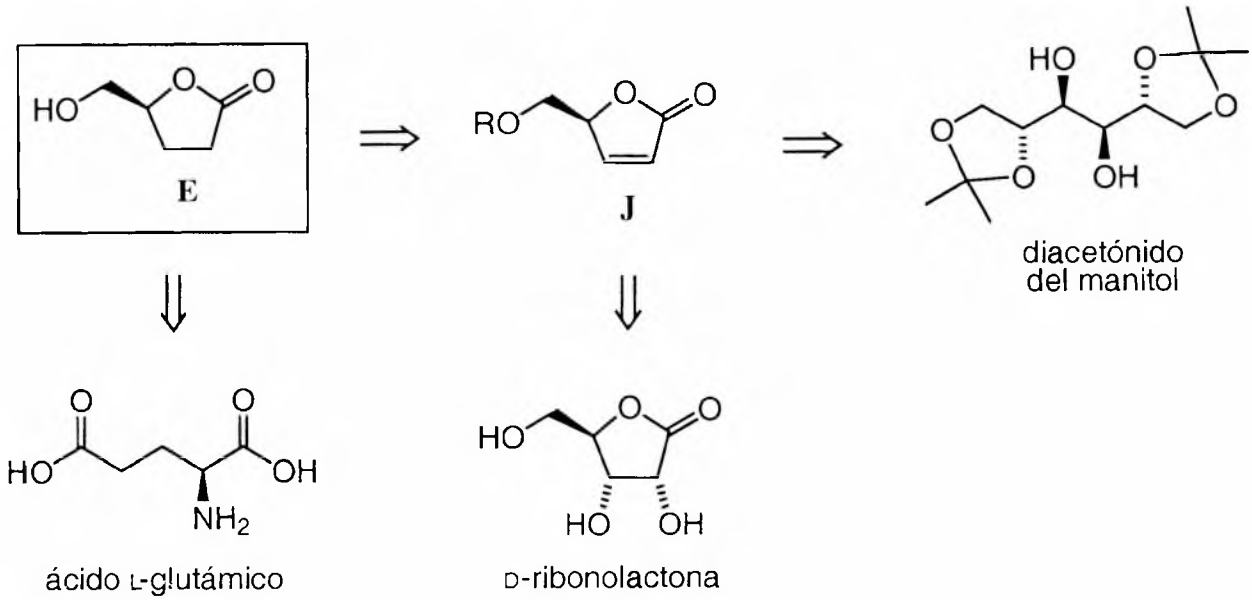


FIGURA 13.7. Precursores de la lactona **E** procedentes de la reserva quiral.

El bajo precio del ácido L-glutámico y el reducido número de etapas que se requieren hacen que esta vía sea la preferida (figura 13.8).

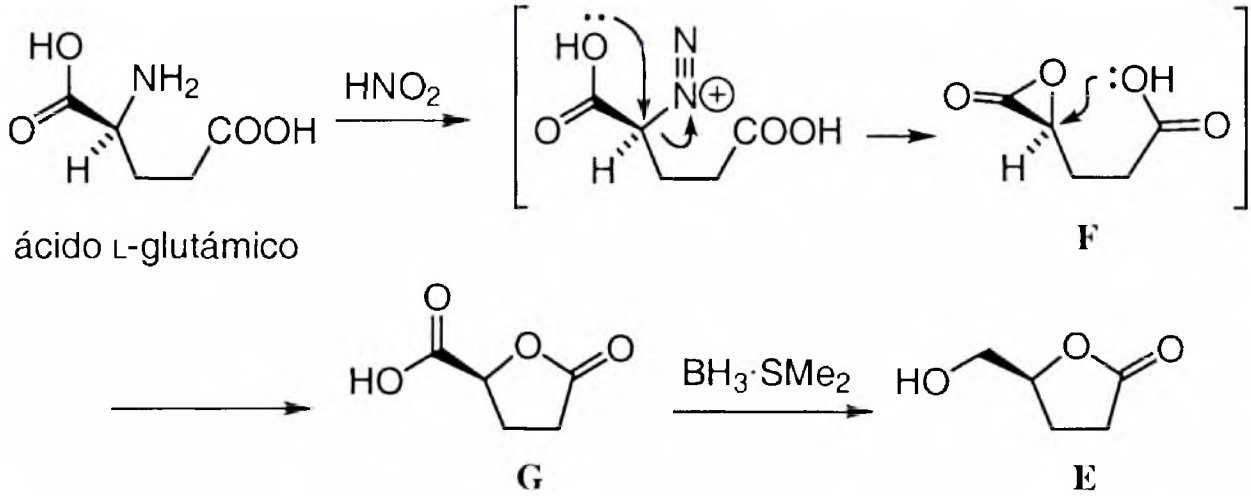
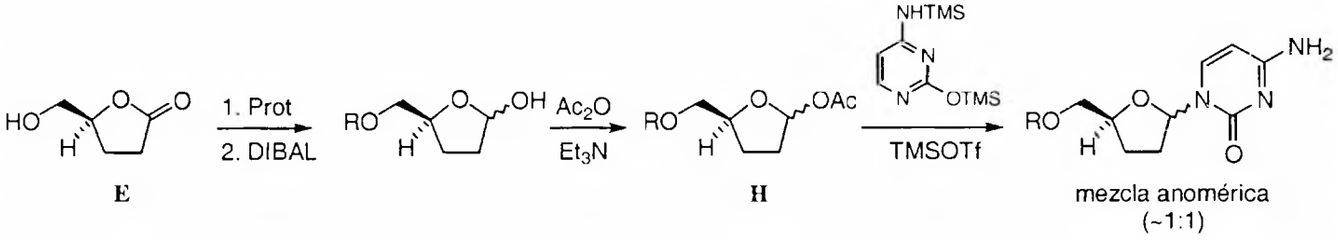


FIGURA 1 3.8. Obtención de la lactona **E** a partir del ácido L-glutámico.

La síntesis de la lactona **E** a partir del ácido L-glutámico se inicia con una reacción de desaminación por diazotación con ácido nitroso y desplazamiento intramolecular de la sal de diazonio intermedia por parte del grupo carboxilato en *ipso* para dar una α-lactona **F**. Esta α-lactona evoluciona espontáneamente a una γ-lactona **G** por un nuevo ataque intramolecular por parte del grupo carboxilato distal. Por último, la reducción del grupo carboxilo de **G** con borano conduce a la lactona **E**. Es interesante destacar que la conversión del ácido L-glutámico en la lactona **E** transcurre con *retención de la*

configuración del centro estereogénico.

La protección del grupo hidroxilo primario de la lactona **E**, seguida de reducción al lactol con DIBAL y posterior acetilación, conduce ai acetato **H**. El acoplamiento de **H** con una base nitrogenada adecuadamente funcionalizada proporciona una mezcla anomérica de nucleósidos (véase el apartado 13.3). En la figura 13.9 se muestra un ejemplo de esta aproximación en el que la reacción de acoplamiento se lleva a cabo con un derivado bis-sililado de una pirimidina en presencia de triflato de trimetilsililo como ácido de Lewis.

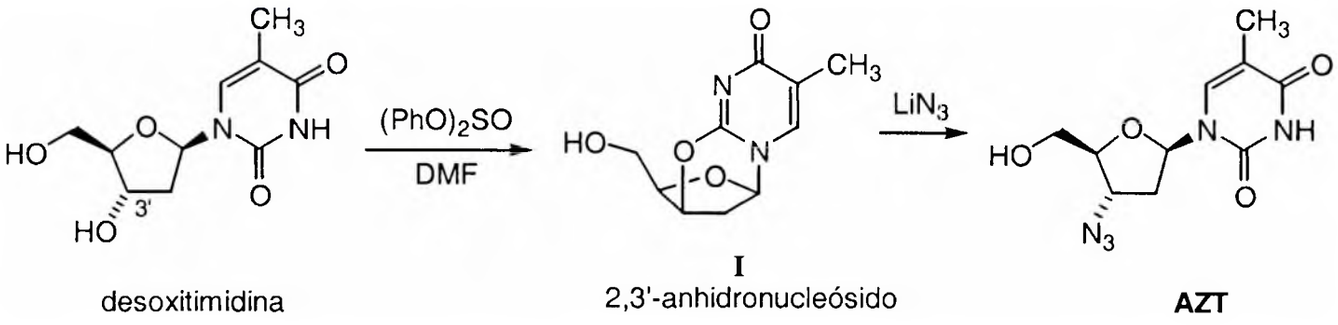


E **H**

FIGURA 13.9. Síntesis de 2,3-didesoxinucleósidos a partir de la lactona **E**.

13.1.2. Síntesis de 2,3-didesoxinucleósidos funcionalizados en posición 3

Se ha descrito la síntesis de diversos nucleósidos funcionalizados en posición 3 como resultado de reacciones de sustitución nucleófila a partir de los correspondientes 2'-desoxinucleósidos. Un ejemplo ilustrativo se muestra en una de las síntesis del *AZT*, en el que el grupo 3'-hidroxi de la desoxitimidina es desplazado intramolecularmente por la base nitrogenada, en presencia de sulfito de difenilo, para dar el 2,3'-anhidronucleósido **I**. Una nueva reacción de sustitución nucleófila, ahora intermolecular, con LiN3 conduce al nucleósido final (figura 13.10).



desoxitimidina **I** 2,3'-anhidronucleósido **AZT**

FIGURA 13.10. Síntesis del AZT a partir de la desoxitimidina.

La introducción de sustituyentes sobre la posición 3 en los 2,3-didesoxinucleósidos puede también llevarse a cabo a partir de la lactona α,βinsaturada **J**, por adición de Michael de diversos nucleófilos, especialmente grupos alquilo, azido o ciano. Es interesante destacar que el control de la estereoselectividad de este proceso depende de la naturaleza del grupo protector sobre el grupo hidroxilo de la posición 5'. Así, los grupos

protectores voluminosos serán capaces de bloquear la cara β y dirigirla entrada del nucleófilo por la cara contraria, lo que explicaría la diastereoselectividad a observada para este tipo de reacciones (figura 13.11).

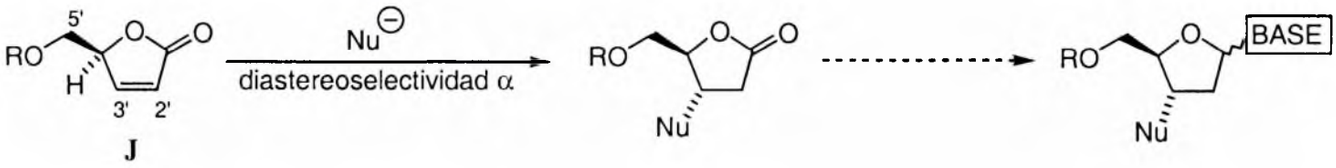


FIGURA 13.1 1. Síntesis estereoselectiva de didesoxinucleósidos sustituidos en posición 3 a partir de la lactona J.

La lactona **J** puede obtenerse con relativa facilidad a partir de precursores de la reserva quiral (figura 13.12).

Así, por ejemplo, sobre la γ-lactona **E** obtenida a partir del ácido L-glutámico (figura 13.8), puede introducirse el doble enlace C2-C3 por medio de una reacción de selenación en α del grupo carbonilo, oxidación y pirólisis del selenóxido intermedio (figura 13.13).

El método anterior plantea el inconveniente de la toxicidad asociada a la química del selenio. Por ello, los métodos que parten de la D-ribonolactona o del diacetónido del D-manitol gozan de mayor aceptación. La D-ribonolactona es especialmente versátil, ya que permite la obtención de la lactona **J** a partir de tres rutas sintéticas alternativas que implican la eliminación de un bromoacetato en medio básico, la reducción de un tiocarbonato o la pirólisis de un ortoformiato (figura 13.14).

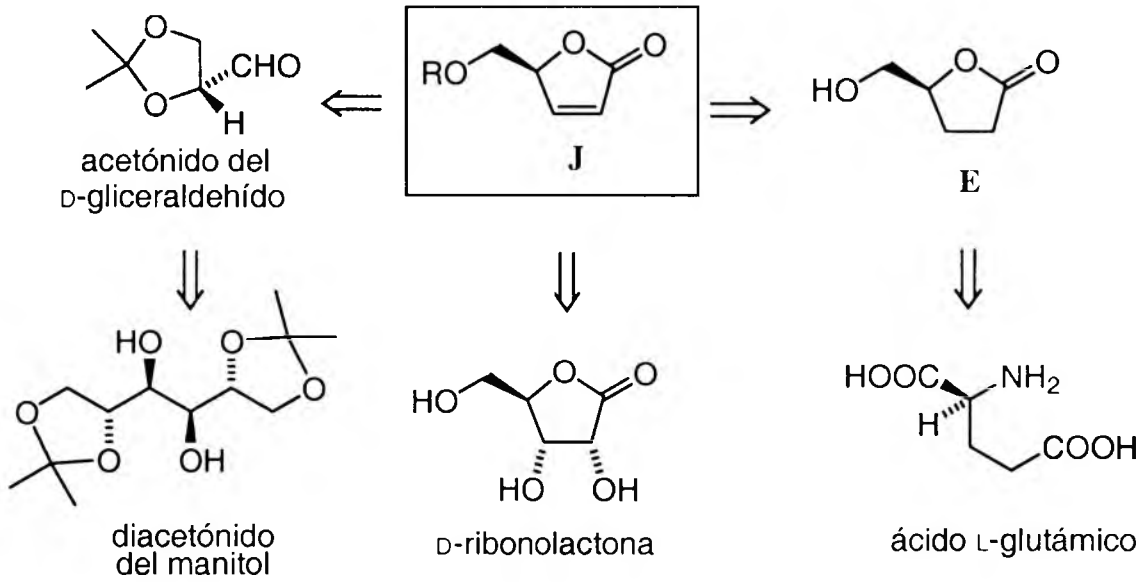


FIGURA 13.12. Obtención de lo lactona **J** a partir de la reserva quiral.

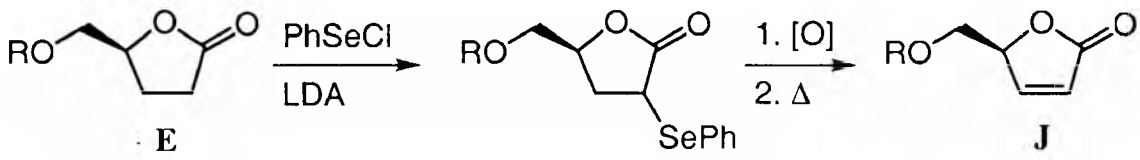


FIGURA 13.13. Obtención de la lactona **J** a partir de la y-lactona **E**.

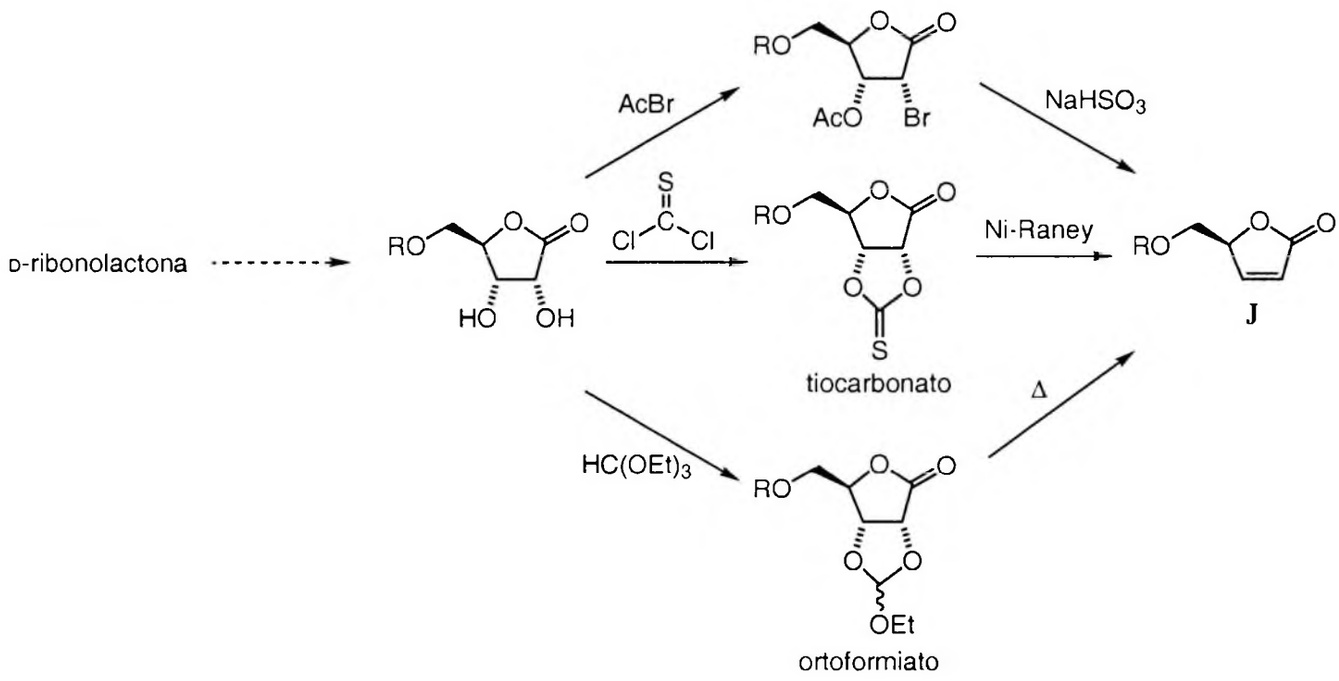


FIGURA 13.14. Obtención de la lactona **J** a partir de la D-ribonolactona.

Por último, en la figura 13.15 se indica la obtención de la lactona **J** a partir del D-gliceraldehído que, como ya se indicó en el capítulo 10 puede obtenerse fácilmente a partir del D-manitol.

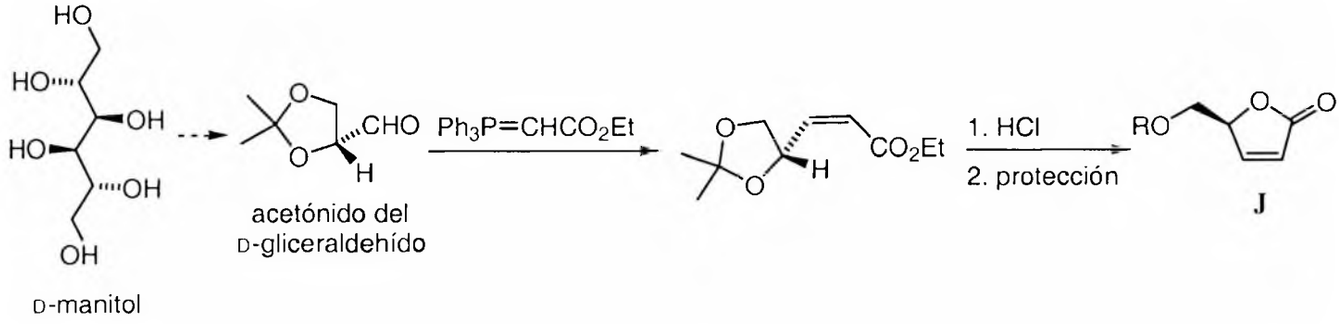


FIGURA 13.15. Obtención de la lactona **J** a partir del D-gliceraldehído.

13.1.3. Análogos heterocíclicos de nucleósidos

La búsqueda de nuevos agentes antivíricos, especialmente los relacionados con el virus del SIDA, ha impulsado el desarrollo de nuevas familias estructurales en la búsqueda de agentes más eficaces y selectivos. La mayoría de los análogos heterocíclicos conocidos son el resultado de algunas de las siguientes modificaciones:

a) Cambio de posición del átomo de oxígeno del sistema de furanosa, lo que conduce a los llamados *isonucleósidos.*

b) Introducción de un heteroátomo adicional por sustitución bioisostérea de un grupo metileno por un átomo de oxígeno o de azufre, lo que conduce a

dioxolanos y *oxatiolanos*, respectivamente.

c) Cambio del átomo de oxígeno por otro heteroátomo, generalmente azufre o nitrógeno, para dar *tetrahidrotiofenos* o *pirrolidinas*, respectivamente. En general, esta modificación va acompañada de un cambio de posición del heteroátomo con respecto al nucleósido natural.

En la figura 13.16 se indican algunos de los sistemas heterocíclicos más habituales obtenidos como resultado de estas modificaciones. A modo de ejemplo, se describen algunos de los métodos sintéticos más usuales para la obtención de isonucleósidos y de dioxolanos.

Los isonucleósidos del tipo **K** pueden obtenerse a partir del precursor **M**, de acuerdo con la secuencia que se indica en la figura 13.17 para la *isodesoxiadenosina*. Dado que **M** procede de la reserva quiral, esta vía de síntesis conduce a los isonucleósidos finales en forma enantioméricamente pura.

Los isonucleósidos de tipo **L** no proceden de la reserva quiral, por lo que la obtención de compuestos enantioméricamente puros suele requerir la resolución de algún intermedio de síntesis. Así, por ejemplo (figura 13.18), la benzoilación enzimática enantioselectiva (véase el capítulo 11) del precursor **N** (obtenido a partirdel malonato de dietilo y del dimetilacetal del bromoacetaldehído) permite la obtención del derivado de la furanosa **O** que, por reacción de Vorbrüggen (véase el apartado 13.3) conduce a una mezcla anomérica de isonucleósidos de tipo **L**.

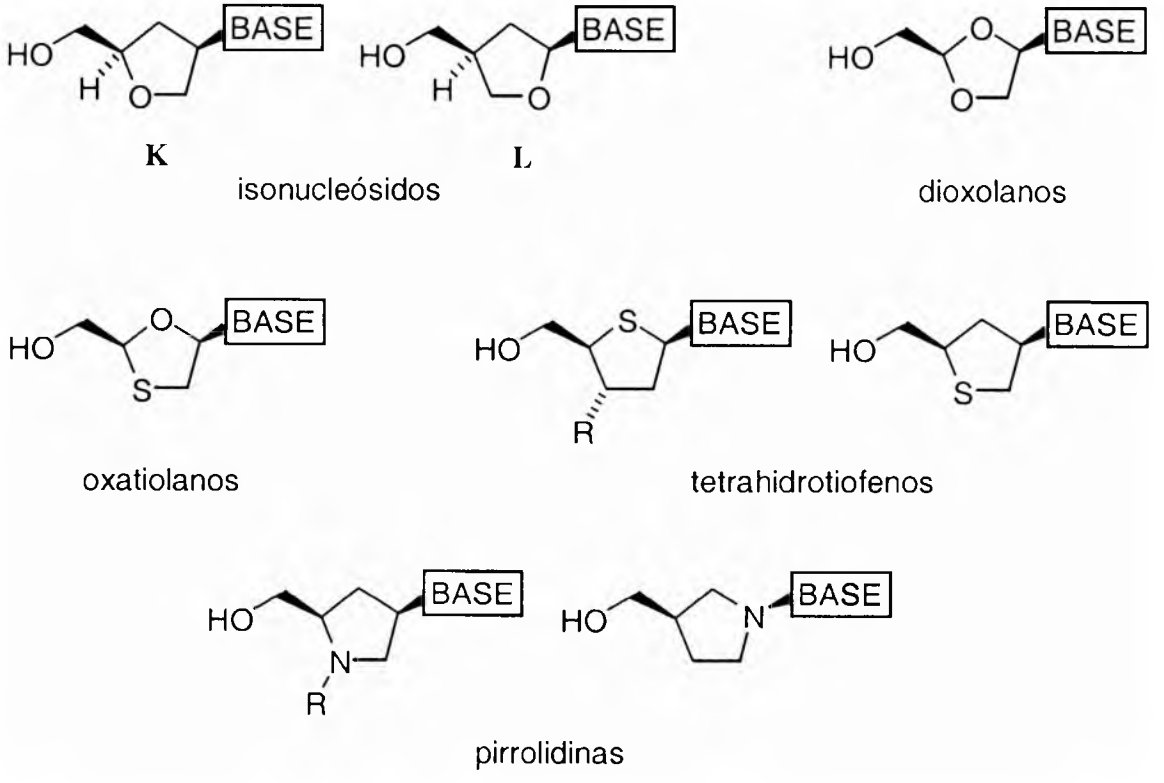


FIGURA 13.16. Análogos heterocíclicos de nucleósidos.

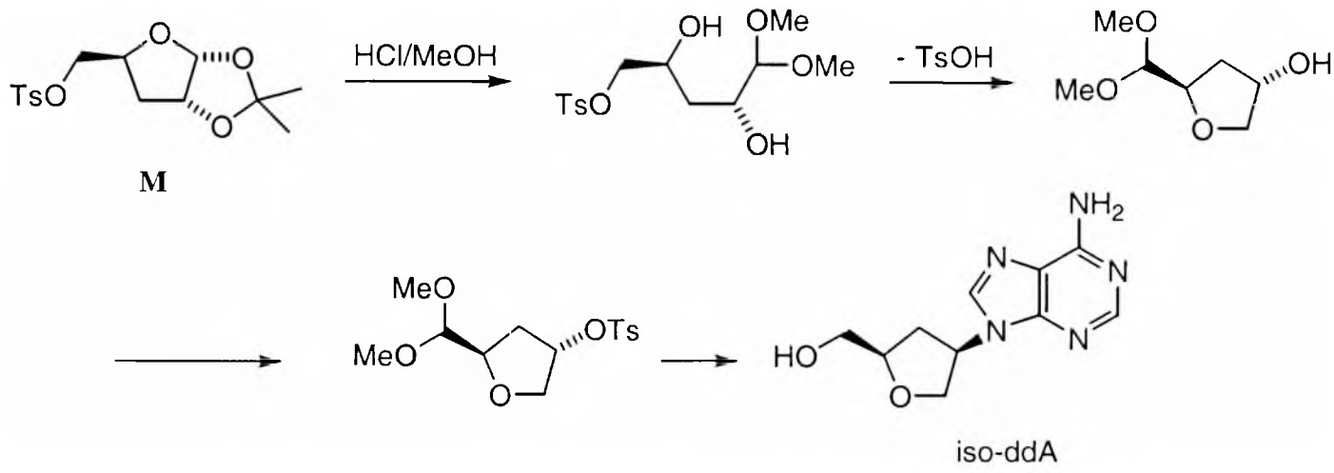


FIGURA 13.17. Síntesis de la isodesoxiadenosina (iso-ddA).

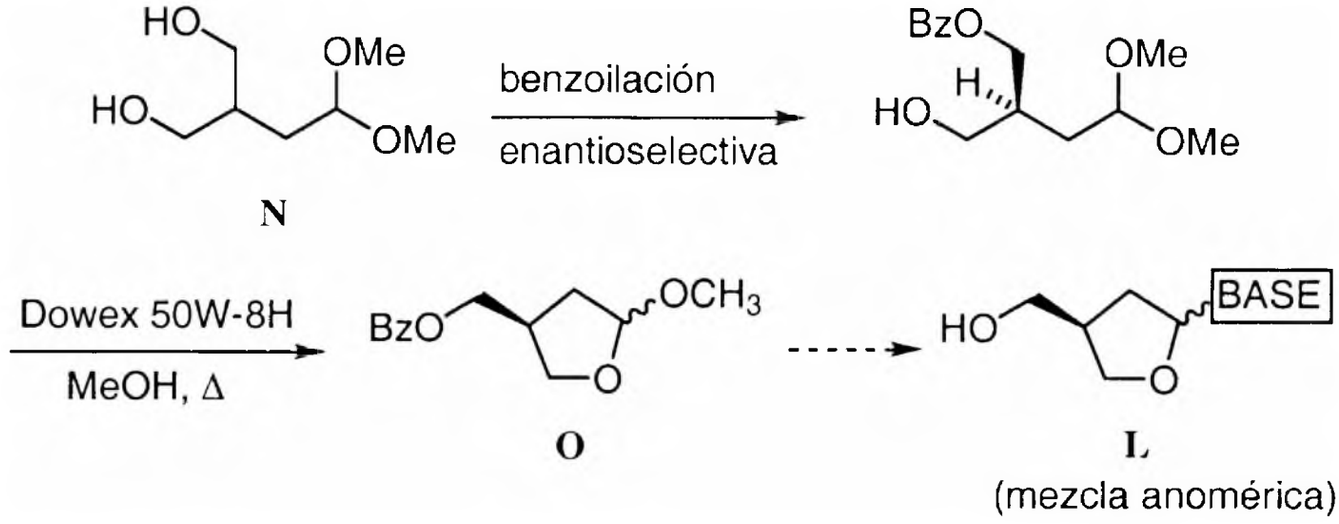


FIGURA 13.18. Síntesis general de isonucleósidos de tipo **L**.

Algunos derivados de dioxolano han mostrado una interesante actividad como agentes anti-SIDA. Uno de ellos es el *dioxolano-T*, cuya síntesis a partir de la 1,6-anhidro-D-manosa se indica en la figura 13.19.

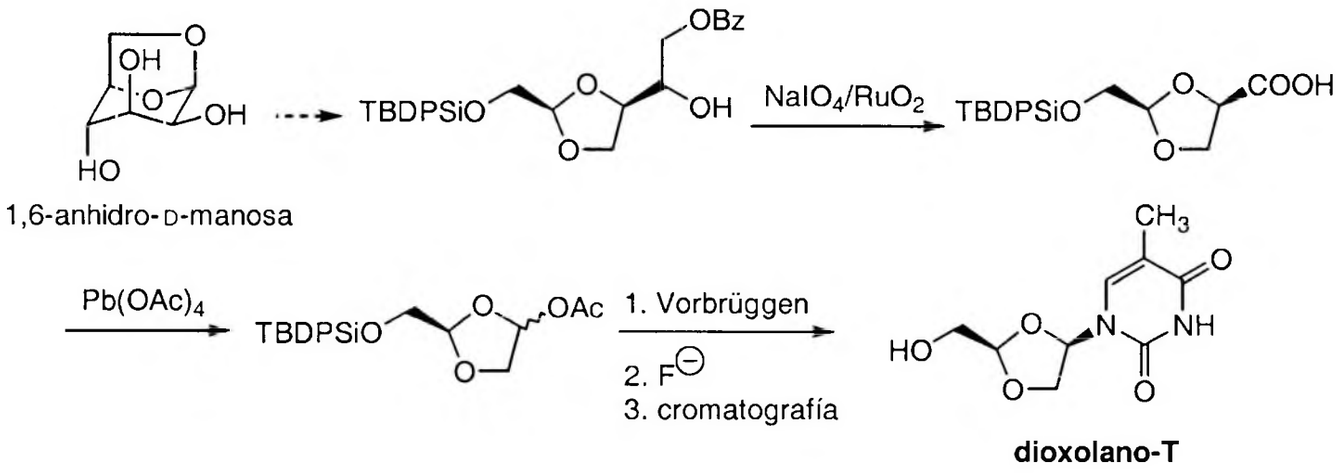


FIGURA 13.19. Síntesis del dioxolano-T.

13.1.4. Análogos carbocíclicos de nucleósidos

Los análogos carbocíclicos de nucleósidos se han diseñado con la finalidad de obtener antivíricos más resistentes frente a las reacciones de degradación enzimática. Durante los últimos años se han descrito numerosos análogos carbocíclicos que se han empleado con éxito como antivíricos.

Desde un punto de vista sintético, la síntesis de análogos carbocíclicos de nucleósidos puede plantearse de acuerdo con alguna de las estrategias generales que se indican en la figura 13.20.

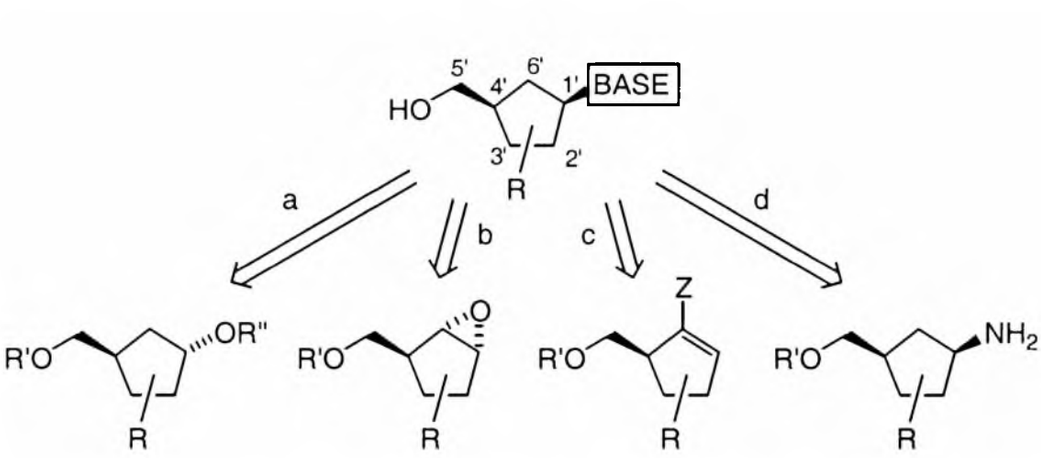
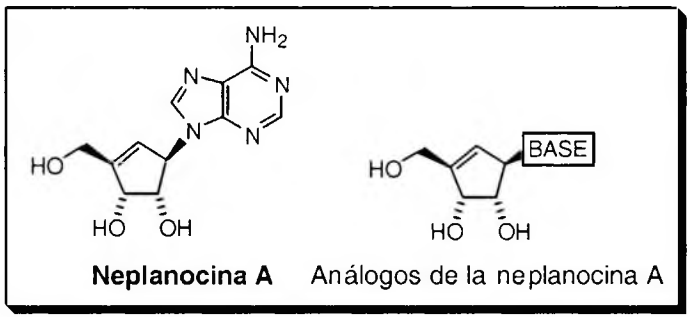


FIGURA 13.20. Síntesis de anólogos carbocíclicos de nucleásidos

Las aproximaciones *a-c* se caracterizan por la introducción directa de la base nitrogenada, o un análogo de la misma, sobre un sistema ciclopentánico convenientemente funcionalizado. Así, la aproximación *a* se basa en el desplazamientonucleófilo de un grupo hidroxilo en la cara α, activado en forma de buen grupo saliente. La vía *b* requiere la formación y posterior apertura, con control regio y estereoquímico, de un epóxido formado sobre la cara α del sistema ciclopentánico. En la vía c, la base nitrogenada se introduce por reacción de Michael, lo que requiere la presencia de un grupo Z atrayente de electrones (nitro, carboxilato, etc.). Por último, en la aproximación *d*, la base nitrogenada se construye directamente sobre un sistema de aminociclopentano adecuado. En todos los casos, es esencial el control de la configuración de los centros estereogénicos presentes en el sistema ciclopentánico, lo que se puede conseguir en muchos casos a partir de precursores de la reserva quiral. Un ejemplo lo constituye la síntesis, a partir de un derivado de la D-ribonolactona, de la *neplanocina A,* un antibiótico con actividad antivírica, y de diversos análogos de la misma modificados en la base nitrogenada (figura 13.21).



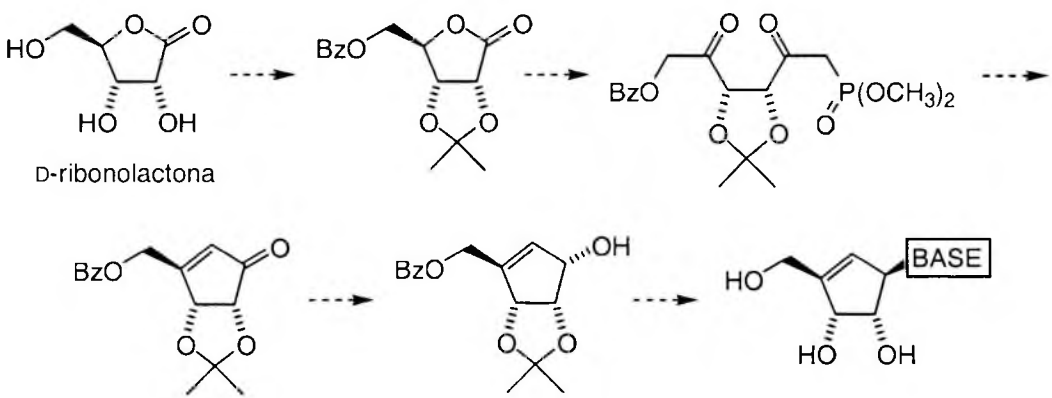


FIGURA 13.21. Síntesis de análogos de la neplanocina A.

13.2. Sistemas acíclicos

Los análogos acíclicos de nucleósidos han sido objeto de interés a partir del desarrollo del *aciclovir*, un antivírico empleado con éxito en el tratamiento del herpes. A partir de este modelo, se han diseñado diversos análogos cuyas estructuras generales se indican en la figura 13.22.

Los análogos de tipo **P** se obtienen por adición de Michael de la base nitrogenada sobre un sistema α,β-insaturado adecuado. Esta estrategia permite asimismo la introducción de sustituyentes distintos de hidroxilo sobre el esqueleto carbonado, como el grupo azida del análogo acíclico del AZT que se indica en la figura 13.23.

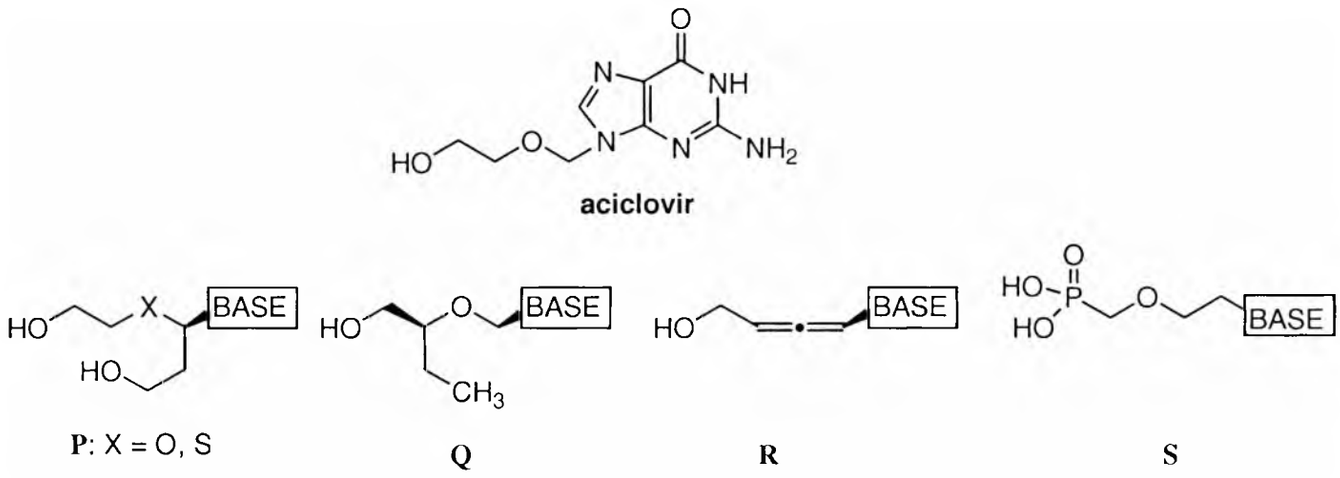


FIGURA 13.22. Aciclovir y estructuras generales de análogos acíclicos de nucleósidos.

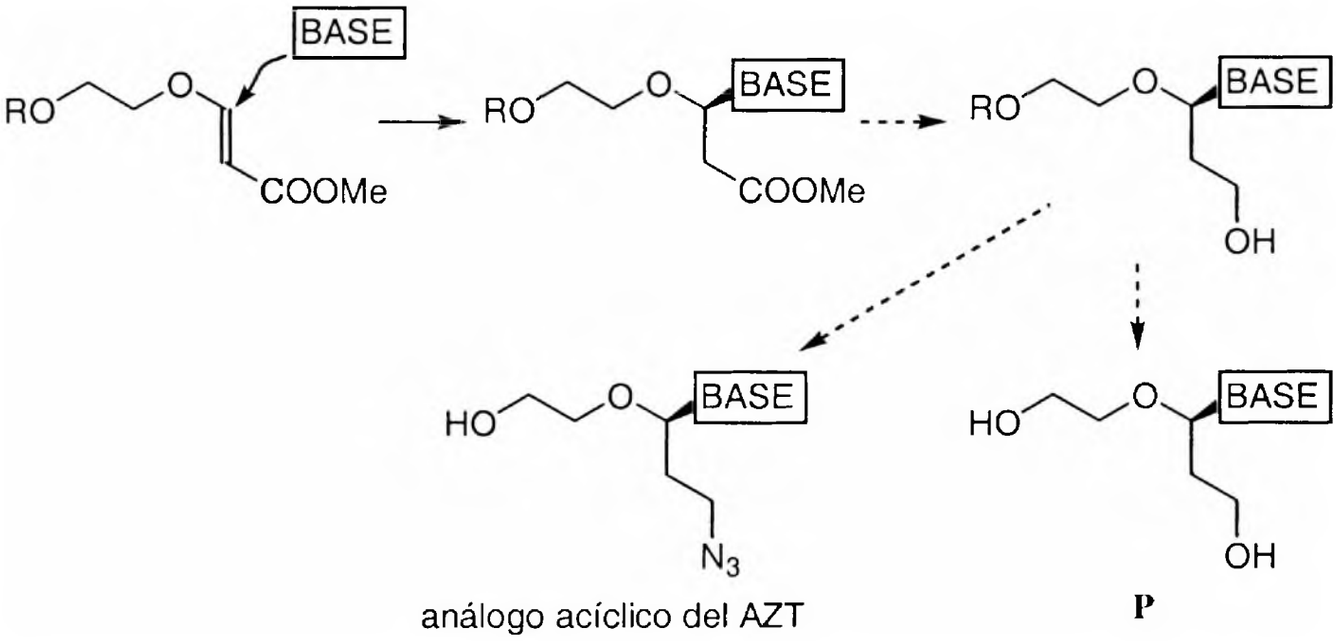


FIGURA 13.23. Síntesis general de los análogos acíclicos de tipo P

Los análogos de tipo **Q** pueden considerarse seco-derivados de 2',3'-didesoxinucleósidos. La síntesis de este tipo de compuestos en forma enantioméricamente pura puede llevarse a cabo a partir del (S)-O-bencilglicidol. La apertura regioselectiva del epóxido en C3, seguida de clorometilación del grupo hidroxilo secundario resultante, proporciona el intermedio **T,** que puede usarse en reacciones de alquilación con distintas bases nitrogenadas (figura 13.24).

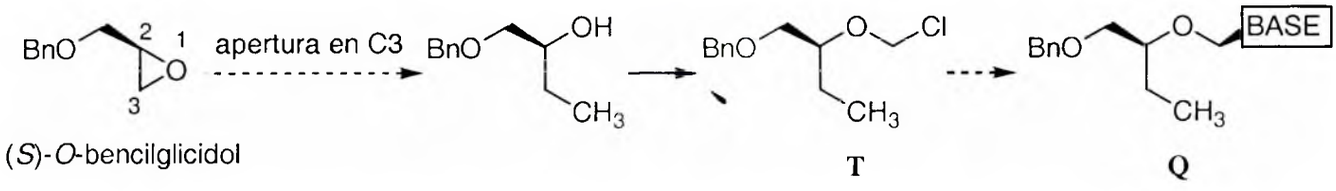


FIGURA 13.24. Síntesis general de los análogos acíclicos de tipo Q.

Los análogos de tipo **R** están inspirados en el *adenaleno* y en el *citaleno* (figura 13.25), dos compuestos con actividad antivírica diseñados como análogos simplificados de 2'3'-didesoxinucleósidos. Para estos compuestos, se postula que el sistema alénico actúa tan sólo como espaciador entre el grupo hidroximetilo y la base nitrogenada, de forma que se mantiene una distribución espacial entre ambos grupos equivalente a la de los nucleósidos naturales.

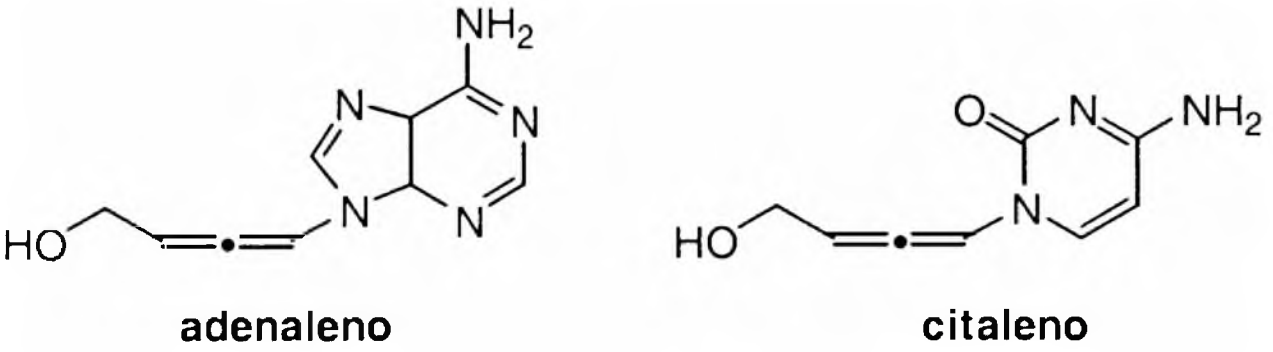


FIGURA 13.25. Estructuras del adenaleno y del citaleno.

La síntesis de este tipo de análogos se lleva a cabo por condensación inicial de una base nitrogenada con el 1,4-dicloro-2-butino, seguida de hidrólisis para dar el intermedio **U.** La isomerización de **U** en medio básico conduce a los alenos deseados (figura 13.26).

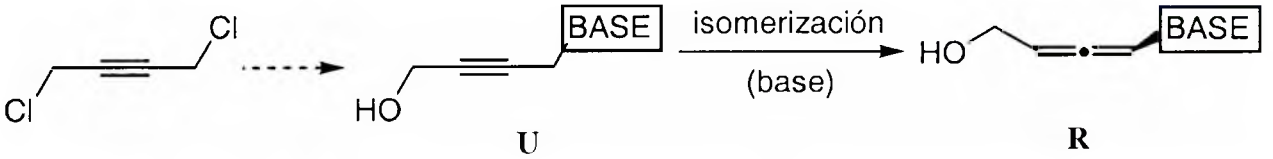


FIGURA 13.26. Síntesis general de los análogos acíclicos de tipo R.

Los análogos de tipo **S** pueden considerarse análogos de nucleótidos en los que el grupo fosfato se ha reemplazado por un grupo fosfonilmetoxilo. Una de las síntesis más eficaces para este tipo de análogos es la que consiste en la condensación entre una base nitrogenada y el éster etoximetanofosfónico **V** (figura 13.27).

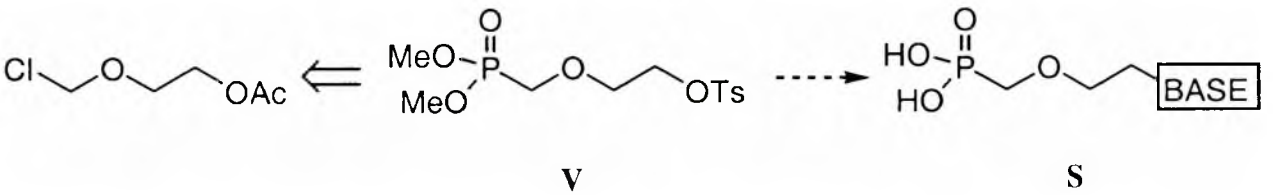


FIGURA 13.27. Síntesis general de los análogos acíclicos de tipo S.

13.3. Modificación de la base nitrogenada

La modificación de la base nitrogenada en un nucleósido es una estrategia que se utiliza frecuentemente en el diseño de análogos. Uno de los métodos más habituales es el desarrollado por Vorbrüggen, que se basa en la reacción entre un derivado sililado de una base nitrogenada y un lactol activado en forma de acetato (figura 13.28). La reacción requiere la catálisis de un ácido de Lewis y suele conducir a una mezcla de epímeros sobre el carbono anomérico.

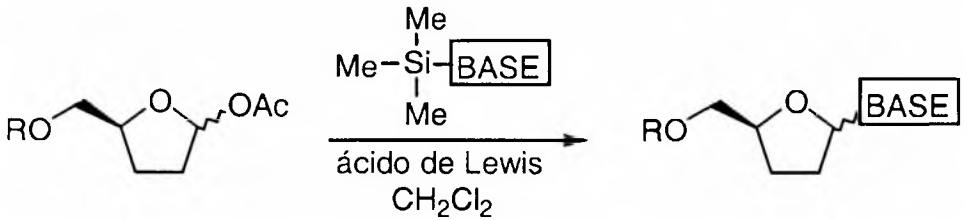


FIGURA 13.28. Reacción de Vorbrüggen.

En la figura 13.9 ya se indicó esta aproximación en el contexto de la síntesis de 2',3'-didesoxinucleósidos. Así, a partir de un derivado sililado de la citosina, la reacción de Vorbrüggen en presencia de triflato de trimetilsililo (TMSOTf) como catalizador conduce a una mezcla anomérica de didesoxinucleósidos **W**, de acuerdo con el mecanismo que se indica en la figura 13.29.

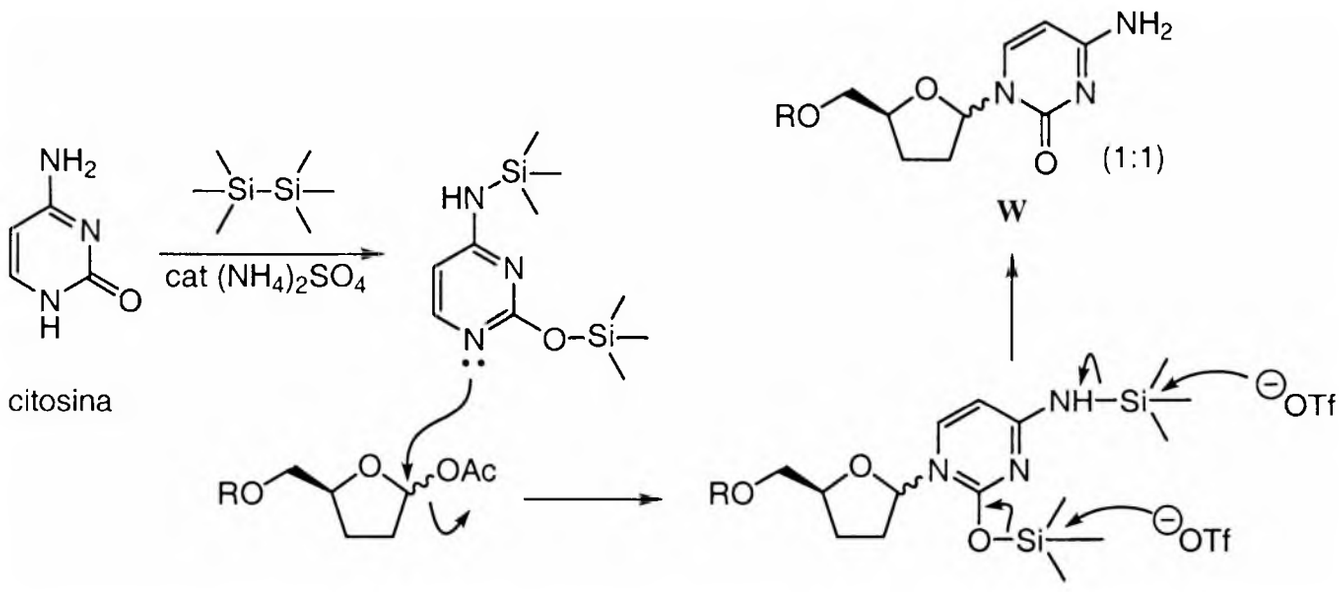


FIGURA 13.29. Mecanismo de la reacción de Vorbrüggen a partir de un derivado bis-sililado de la citosina.

Aunque, generalmente, la mezcla de anómeros resultante puede separarse por cromatografía, ello representa una limitación cuando se plantea una síntesis a gran escala. El control de la configuración del carbono anomérico en la reacción de Vorbrüggen puede realizarse de forma eficaz mediante la *asistencia* de un grupo éster en posición C3. Así, a partir de una metilxilosa peracetilada (figura 13.30), la reacción de Vorbrüggen tiene lugar de forma estereoselectiva sobre la cara β como resultado de la participación del grupo acetato en la formación del carbocatión **X**.

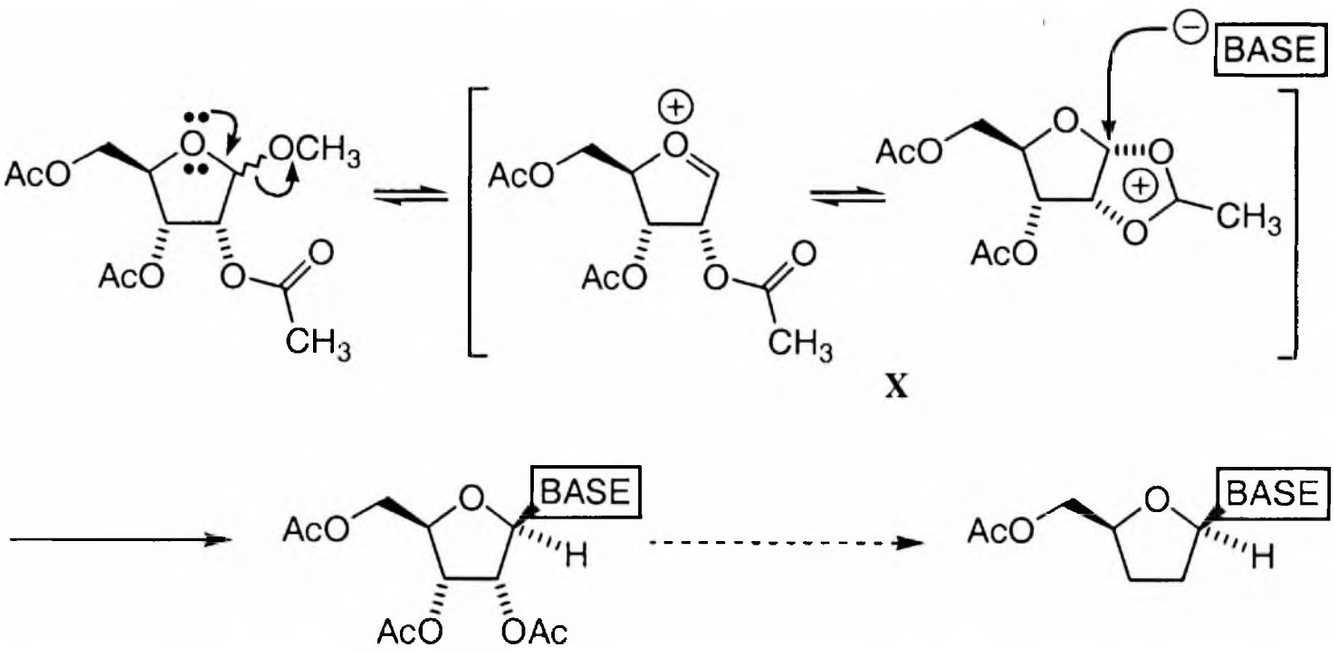


FIGURA 13.30. Control de lo configuración del carbono anomérico en la reacción de Vorbrüggen.

Para la síntesis de 2,3-didesoxinucleósidos mediante esta ruta, es necesario proceder a la eliminación de los grupos hidroxilo, para lo que puede emplearse la secuencia sintética ya indicada en la figura 13.3.

Una estrategia alternativa para la síntesis de nucleósidos modificados en la base nitrogenada consiste en la elaboración de la base a partir de un grupo funcional adecuado con una estereoquímica ya definida sobre la posición anomérica del azúcar, lo que permite el control de la configuración del carbono anomérico del nucleósido resultante. Aunque se trata de una aproximación lineal, resulta especialmente útil tanto cuando se aplica a nucleósidos en los que el componente heterocíclico no es fácilmente accesible como para la síntesis de C-nucleósidos (apartado 13.1.4). Un ejemplo ilustrativo de esta estrategia se encuentra en la síntesis de la *wyosina*, un nucleósido con una base nitrogenada no natural (figura 13.31).

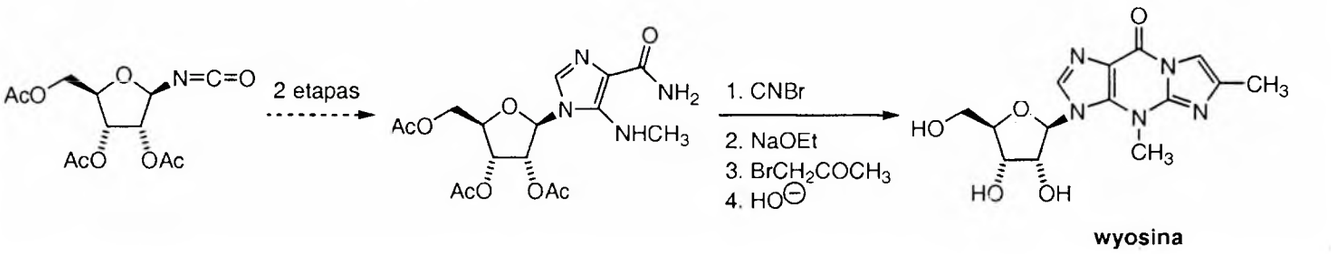


FIGURA 13.31. Síntesis de la wyosina.

14
Esferoides

En la química terapéutica actual, los fármacos de naturaleza esteroide se encuentran formando parte de diversos grupos farmacológicos de gran relevancia. A modo de ejemplo, se pueden citar los esteroides antiinflamatorios, los anticonceptivos orales o los esteroides con acción hormonal como representantes más característicos de esta familia.

La alta demanda social de esteroides con fines terapéuticos requiere la puesta a punto de métodos adecuados para su producción a gran escala. Sin embargo, la complejidad estructural y estereoquímica de estos sistemas hace inviable, en la mayoría de los casos, su obtención por síntesis total. En consecuencia, se han desarrollado numerosos métodos de síntesis parcial (o semisíntesis) en los que, a partir de precursores naturales fácilmente accesibles, pueden obtenerse grandes cantidades de este tipo de compuestos. En este capítulo se describen algunos de los procesos de síntesis parcial más frecuentes que sirven de base para la obtención industrial de la mayoría de familias de esteroides de interés terapéutico.

14.1. Estructura y nomenclatura de los esteroides

Desde un punto de vista estructural, los esteroides derivan del núcleo del perhidrociclopenta[α]fenantreno. La numeración de este sistema, en el contexto de la nomenclatura de esteroides, se indica en la figura 14.1.

Aunque en teoría son posibles hasta 128 estereoisómeros para este sistema de siete centros estereogénicos, la mayoría de los esteroides naturales, así como los esteroides semisintéticos con interés terapéutico, presentan una estereoquímica común que difiere tan sólo en la correspondiente a la posición 5, lo que da lugar a las series 5α o 5β (figura 14.1).

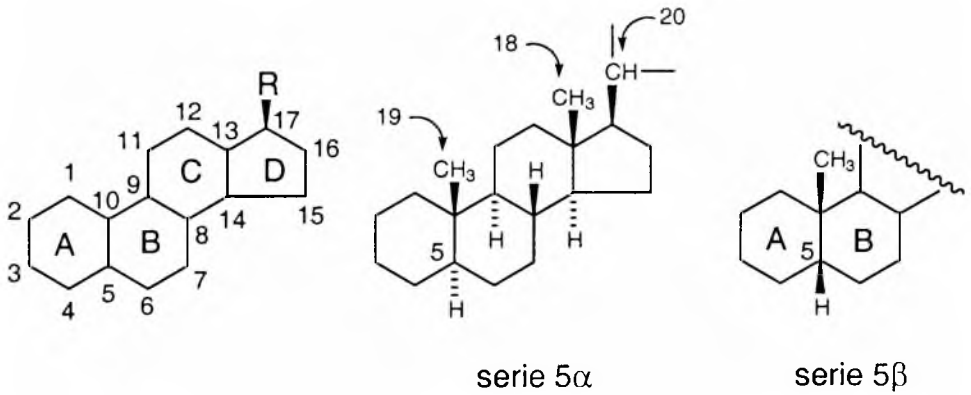


FIGURA 14.1. Estereoquímica y numeración del núcleo de los esteroides.

Una característica de la nomenclatura de los esteroides es la existencia de distintos núcleos que presentan la estereoquímica arriba indicada y a los que se les asigna un nombre propio en función de la naturaleza del sustituyente R de la posición 17. En la figura 14.2 se indican los núcleos más frecuentes presentes en los esteroides de interés terapéutico.

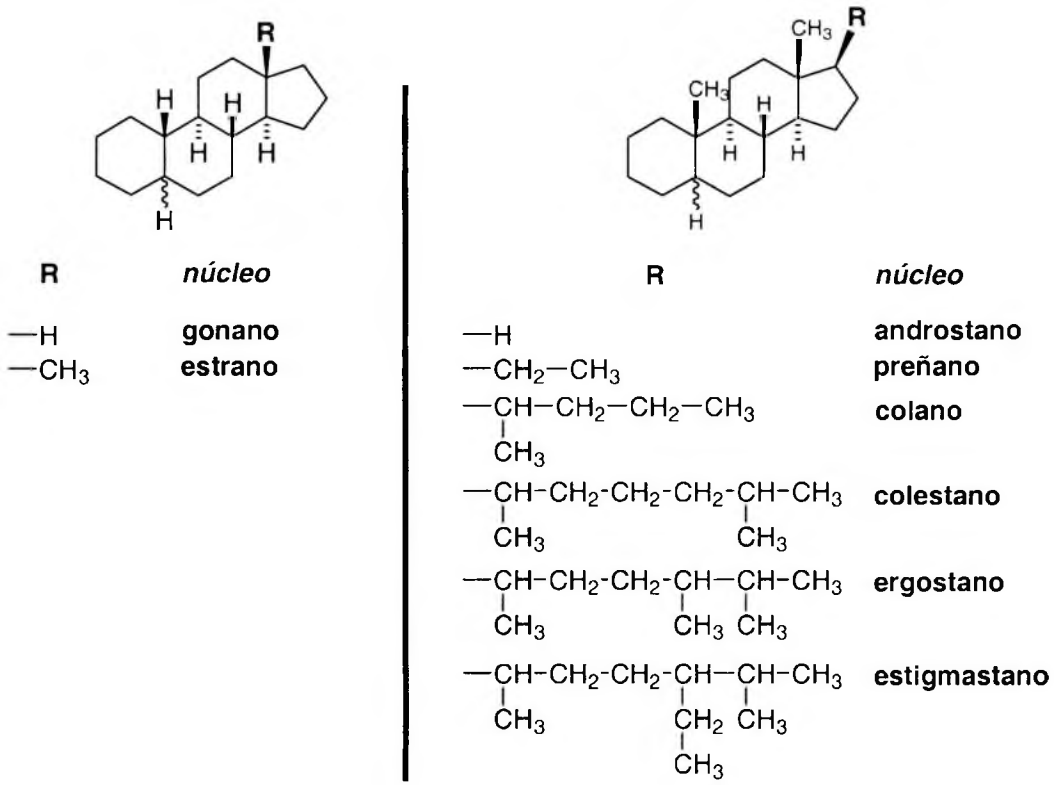


FIGURA 14.2. Nombres para algunos núcleos esteroides.

14.2. Propiedades químicas de los esteroides

Los esteroides son compuestos cristalinos y estables cuya reactividad se caracteriza por su elevada *regio* y *estereoselectividad.* En realidad, muchos de los conceptos fundamentales de estereoquímica se han desarrollado a partir de procesos estereoselectivos observados en la química de los esteroides.

La distinta reactividad de los grupos carbonilo frente a nucleófilos dependiendo de su posición en el esqueleto carbonado del esteroide constituye un ejemplo de estereoselectividad. En efecto, la reactividad de estos grupos depende fundamentalmente de la congestión estérea a su alrededor. Así, considerando las posiciones 3,11,17 y 20, sobre las que suelen encontrarse con mayor frecuencia estos grupos, la reactividad sigue el orden $3 > 17 \geq 20 > 11$, en paralelismo con el impedimento estéreo alrededor de las mismas (figura 14.3).

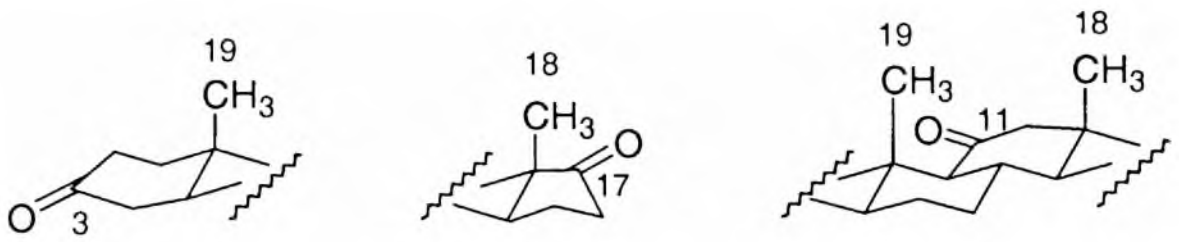


FIGURA 14.3. Congestión estérea alrededor de los grupos carbonilo en los esteroides.

La congestión estérea en los esteroides está condicionada principalmente por los grupos metilo angulares 18 y 19, que determinan también la *estereoselectividad* de muchas de las reacciones. Así, en la adición nucleófila sobre grupos carbonilo, la reducción del grupo carbonilo en C3 de la 5α-androstán-3,17-diona **A** puede llevarse a cabo de forma *regioselectiva* por adición de 1 equivalente de hidruro, lo que conduce de forma *estereoselectiva* a la 3β-hidroxi-5α-androstán-17-ona **B**. En efecto, el ataque nucleófilo del hidruro tiene lugar por la cara a, menos congestionada estéreamente que la cara β, sobre la que se encuentra el grupo metilo angular 19 (figura 14.4).

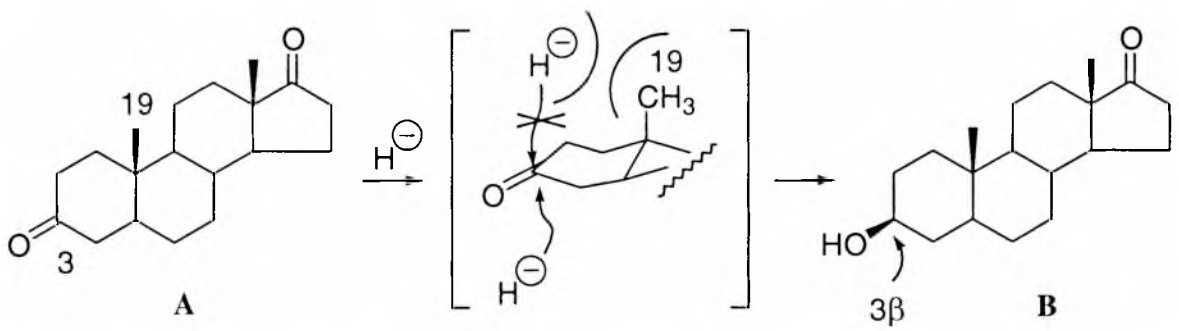


FIGURA 14.4. Regio y estereoselectividad en el ataque nucleófilo sobre grupos carbonilo.

Los grupos carbonilo α,β-insaturados son menos reactivos frente al ataque nucleófilo que los grupos carbonilo no conjugados. Esta propiedad es importante en los esteroides, ya que permite invertir la regioselectividad esperada a partir de las consideraciones de naturaleza estérea anteriormente expuestas. De este modo, la reducción con $NaBH_4$ de la androst-4-en-3-17-diona conduce a la *testosterona* (figura 14.5). Como en el caso anterior, el ataque nucleófilo sobre el carbonilo de la posición 17 tiene lugar por la cara α, menos impedida estéreamente que la cara β, sobre la que se encuentra el grupo metilo angular 18.

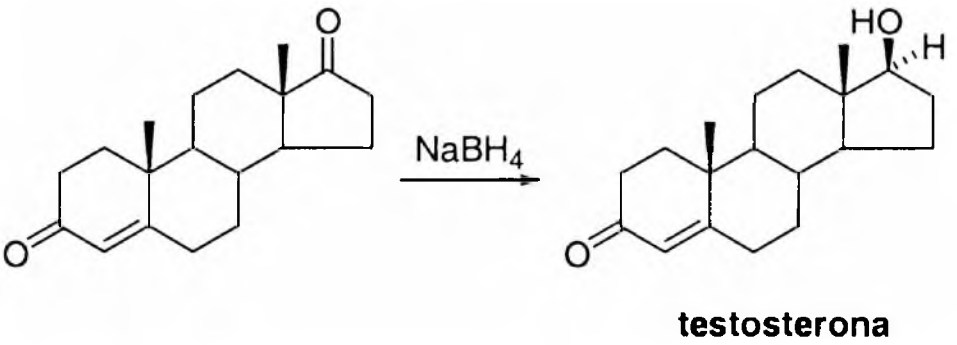


FIGURA 14.5. Obtención de la testosterona por reducción de la androst-4-en-3, 17-diona.

De modo semejante, la reactividad de diversos grupos funcionales está condicionada por efectos estéreos. Por ejemplo, los grupos hidroxilo sobre la posición 3β son los más reactivos, como corresponde a una posición ecuatorial relativamente poco impedida. Por el contrario, los grupos en posición axial muestran menor reactividad, lo que es especialmente patente cuando operan simultáneamente los efectos estéreos de los grupos metilo angulares, como en la acetilación del grupo 11β de la *hidrocortisona*, que requiere condiciones de reacción relativamente drásticas. Asimismo, la funcionalización de los grupos hidroxilo de alcoholes terciarios suele ser difícil, como se observa también en el grupo 17α-hidroxi de la *hidrocortisona* (figura 14.6).

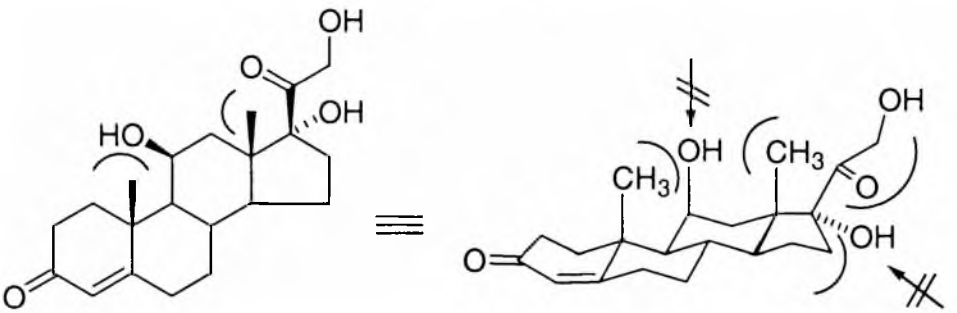


FIGURA 14.6. Grupos hidroxilo de la hidrocortisona cuya reactividad está reducida por efectos estéreos.

Análogamente, los grupos éster sobre posiciones ecuatoriales se hidrolizan mucho más rápidamente que los correspondientes ésteres en disposición axial. En algunos casos, se observan efectos estereoelectrónicos interesantes, como en la acetolisis del tosilato de 3β-colesterilo **C**, que da lugar a una mezcla de acetatos **D** y **E** (figura 14.7). La formación de estos acetatos puede explicarse por la participación del doble enlace C5-C6 en la formación de un *carbocatión no clásico* y ataque posterior del ion acetato sobre

cada una de las posiciones terminales del carbocatión. La formación de este carbocatión requiere el desplazamiento intramolecular del grupo tosiloxi por el orbital π del doble enlace, de forma análoga a una reacción de tipo S_N2. Este mecanismo no es posible a partir del tosilato de 3α-coleste-rilo **F**, por lo que el curso preferente de la reacción es la eliminación al dieno **G**.

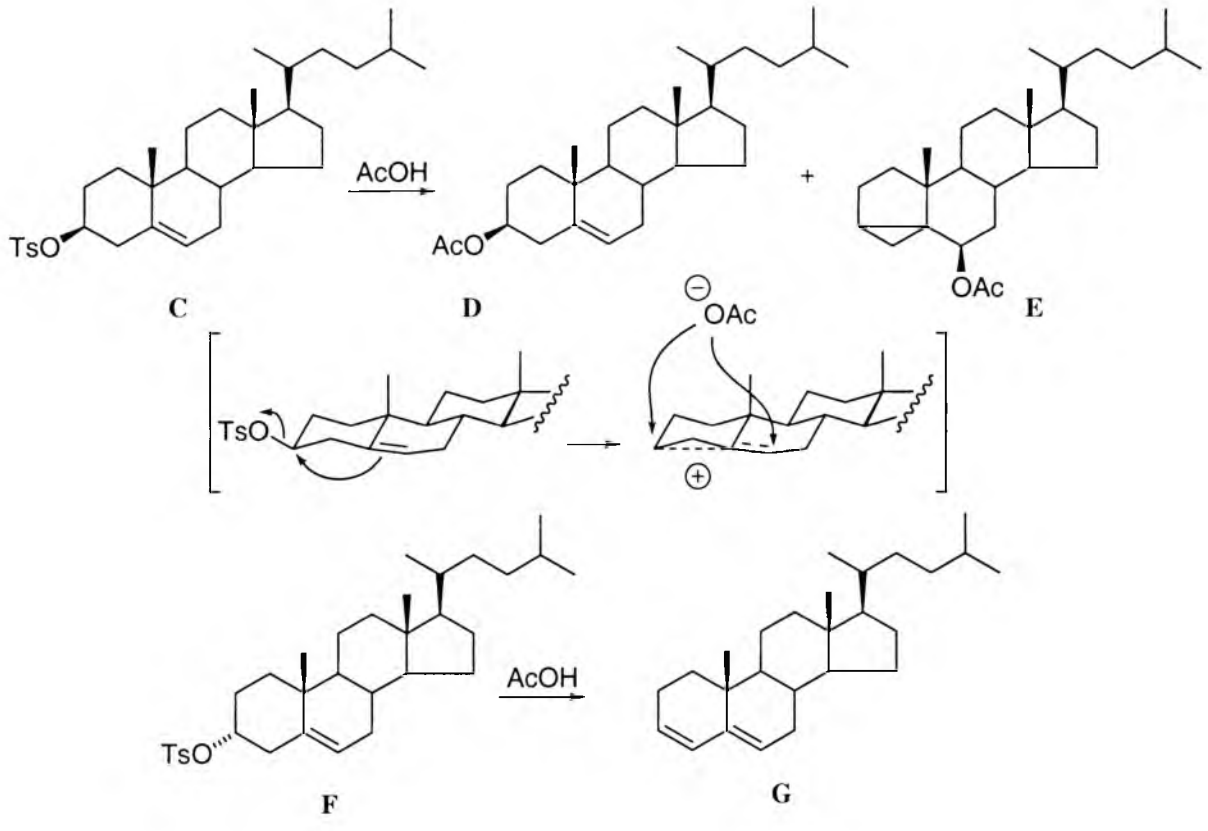


FIGURA 14.7. Acetolisis del 3α y del 3β-tosilato de colesterilo.

14.3. Síntesis parcial de esteroides

Como se ha indicado indicado en la introducción del presente capítulo, la complejidad estructural y estereoquímica de los esteroides hace inviable su obtención a gran escala por síntesis total. Sin embargo, se han desarrollado métodos de síntesis parcial (semisíntesis) de elevada eficacia que permiten la obtención de grandes cantidades de algunos esteroides fundamentales en terapéutica a partir de precursores naturales fácilmente accesibles. En los apartados siguientes se indican algunos de los métodos basados en esta estrategia.

14.3.1. Síntesis a partir de la diosgenina

Durante unos treinta años, la *diosgenina*, una sapogenina aislada de las raíces de diversas variedades de plantas del género *Dioscorea*, representó una de las fuentes naturales más abundantes de esteroides. Sin embargo, el aumento del precio de la materia prima impuesto en su momento por México, principal país productor, estimuló el desarrollo de fuentes alternativas por parte de las industrias farmacéuticas interesadas en la producción de esteroides a gran escala.

La diosgenina es un esteroide que presenta un sistema de tipo espirocetálico fusionado sobre el anillo D. De acuerdo con la secuencia que se indica en la figura 14.8, la degradación del sistema espiránico conduce al acetato de 16,17-deshidropreñenolona, un intermedio clave en diversos procesos de síntesis parcial de esteroides, como se indicará en apartados posteriores.

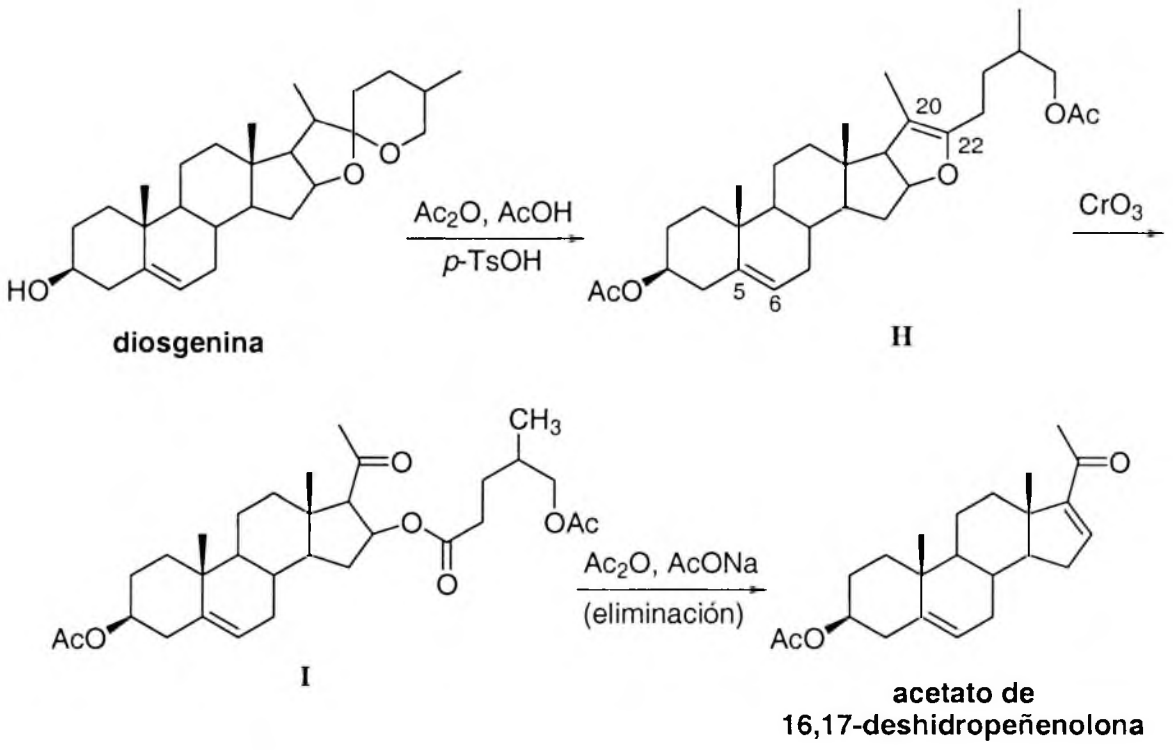


FIGURA 14.8. Degradación de la diosgenina al acetato de 16,17-deshidropreñenolona.

La degradación del núcleo espirocetálico se lleva a cabo por tratamiento con **AC2O** en medio ácido, proceso que conduce al intermedio **H** con protección simultánea del grupo hidroxilo en 3β. La oxidación de **H** para dar el sistema tetracícli-co **I** constituye un ejemplo interesante de *regioselectividad* en la química de los esteroides. En este caso, la oxidación tiene lugar de forma selectiva sobre el doble enlace C20-C22 que, por formar parte de un éter de enol cíclico, presenta mayor densidad electrónica que el doble enlace C5-C6.

A) Síntesis parcial de la progesterona

El acetato de 16,17-deshidropreñenolona es un intermedio clave para la obtención de diversas familias de esteroides de interés terapéutico. Así, puede obtenerse la *progesterona* de acuerdo con la secuencia que se indica en la figura 14.9.

La primera etapa consiste en una hidrogenación catalítica regio y estereoselectiva del doble enlace C16-C17. En general, los dobles enlaces conjugados se reducen más fácilmente que los no conjugados debido a su inferior densidad electrónica, como se pone manifiesto al considerar las formas resonantes de un sistema de esta naturaleza (figura 14.10).

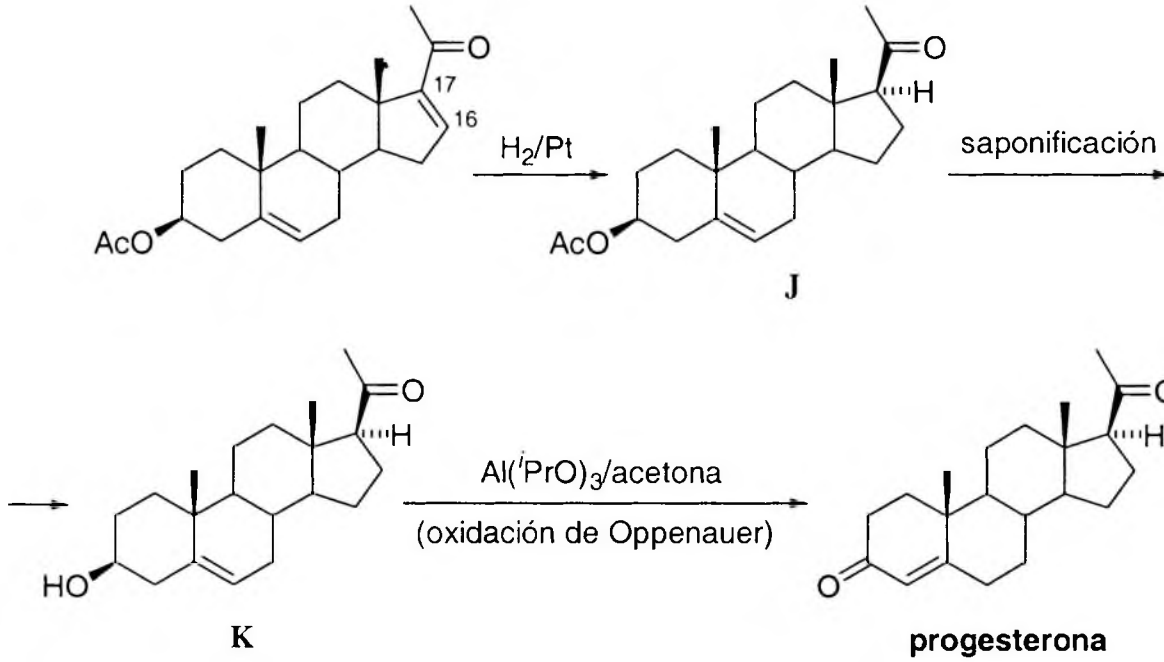


FIGURA 14.9. Obtención de lo progesterona a partir del acetato de 16, 17-deshidropreñenolona.

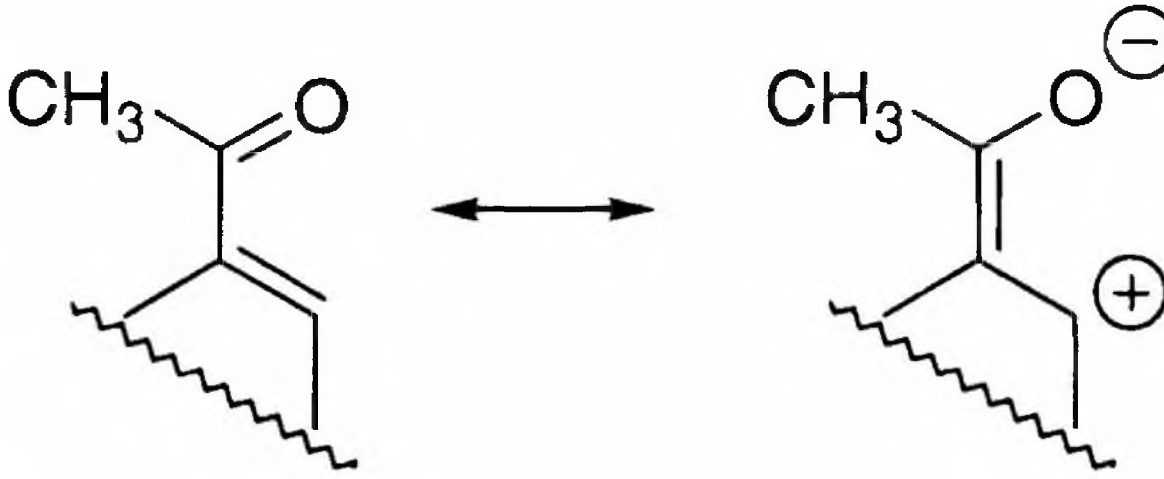


FIGURA 14.10. Formas resonantes en un sistema carbonílico α,β-insaturado.

Por otra parte, la estereoselectividad observada en la hidrogenación del acetato de 16,17-deshidropreñenolona para dar el intermedio **J** (figura 14.9) es una consecuencia de los efectos estéreos impuestos por el grupo metilo angular de la posición 18, como se ha comentado anteriormente. La saponificación de **J** y la posterior *oxidación de Oppenauer* de **K** conduce a la *progesterona.*

La oxidación de Oppenauer es un método de oxidación de alcoholes a cetonas que se emplea frecuentemente en la química de los esteroides para la transformación de

sistemas de 3β-hidroxi-5-eno en sistemas de 4-en-3-ona. Es muy selectivo para alcoholes primarios y secundarios y raramente da lugar a reacciones secundarias de sobreoxidación del aldehido o la cetona resultantes. El método consiste en el tratamiento de una disolución del alcohol en acetona con una cantidad catalítica de $Al(O^iPr)3$ o cualquier otro trialcóxido de aluminio. Se trata de una reacción de equilibrio, por lo que también puede aplicarse a la reducción de sistemas carbonílicos a alcoholes, si bien en este caso recibe el nombre de *reducción de Meerwein-Pondorf-Verley.* El mecanismo de este proceso se indica en la figura 14.11.

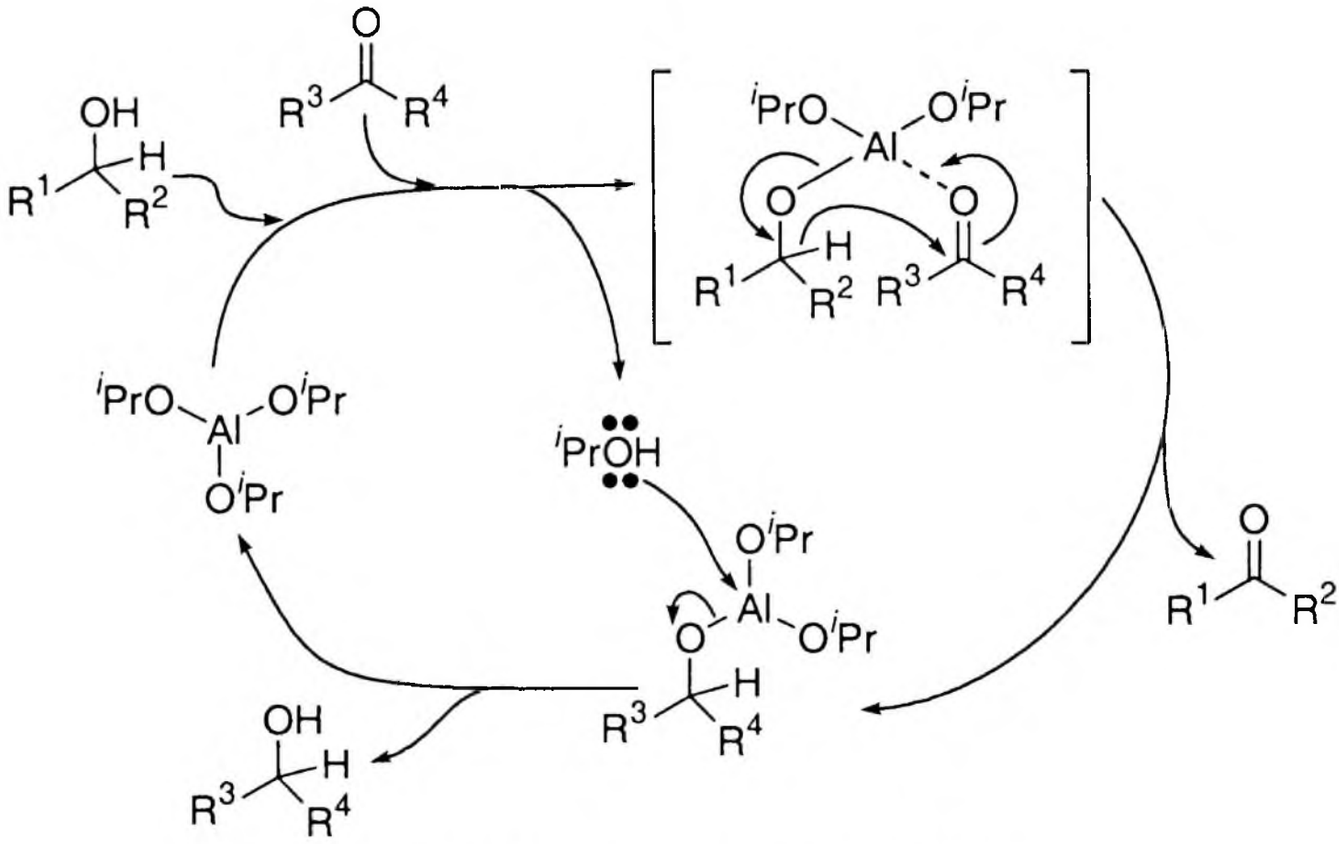


FIGURA 14.11. Mecanismo de la exidactión de Oppenaver.

En el caso de un sistema de 3(3-hidroxi-5-eno como **K**, el producto resultante de la oxidacion de Oppenauer es la cetona **M** que, en presencia de los iones alco-xido presentes en el medio de reaccion, se isomeriza al sistema carbonilico α,β-insaturado (figura 14.12).

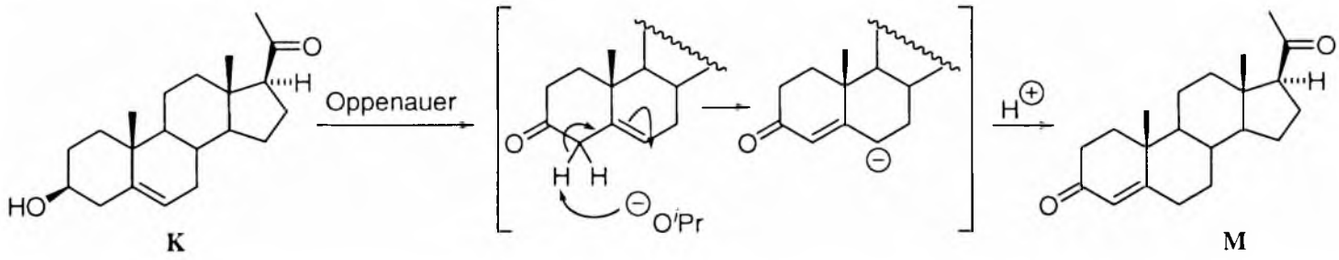


FIGURA 14.12. Isomerización del doble enlace en sistemas de 5-en-3-ona en el curso de la oxidación de Oppenauer.

B) Síntesis parcial de la testosterona

El acetato de 16,17-deshidropreñenolona, además de servir como precursor de esteroides del núcleo del preñano, como la *progesterona*, puede dar lugar a derivados del androstano por degradación de la cadena lateral en C17. La síntesis parcial de la *testosterona* es ilustrativa de ello (figura 14.13). El proceso clave de esta degradación

consiste en la transposición de Beckman del isómero *E* de la oxima del acetato de 16,17-deshidropreñenolona, más estable termodinámicamente. La hidrólisis ácida de la enamida intermedia **N** conduce al *acetato de deshidroepian-drosterona* **O**, que por saponificación del grupo acetato en 3β seguida de oxidación del alcohol resultante proporciona la *androstendiona* **P**. Por último, la reducción del grupo carbonilo en C17 de ésta conduce a la testosterona.

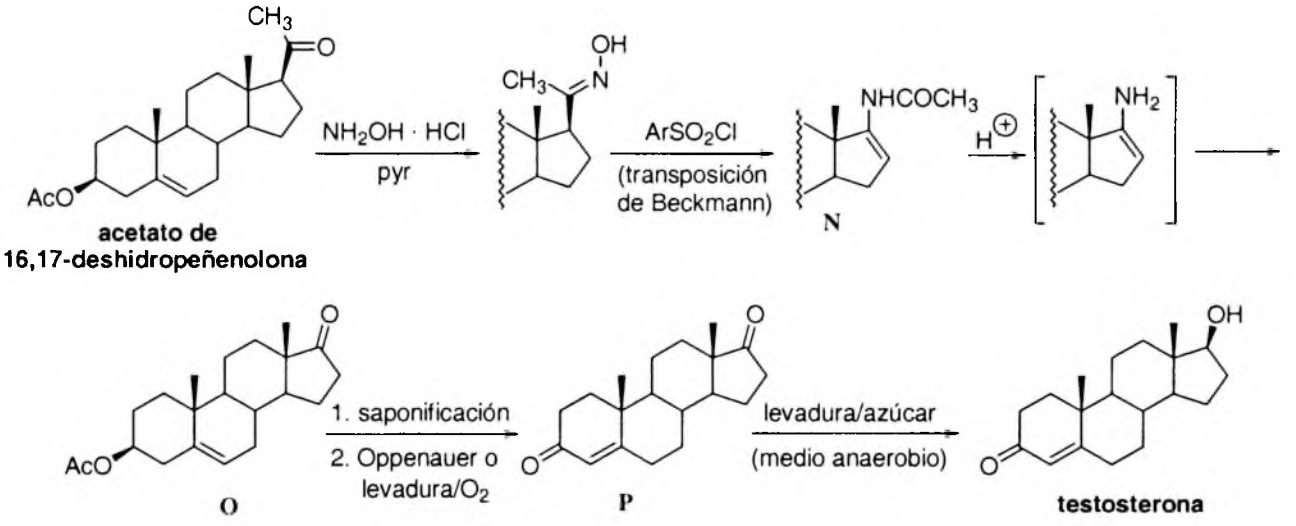


FIGURA 14.13. Conversión del acetato de 16,17-deshidropreñenolona en testosterona.

Las dos etapas finales del proceso pueden llevarse a cabo de manera muy eficaz mediante el empleo de métodos microbiológicos (véase el capítulo 11). Así, una alternativa a la oxidación de Oppenauer consiste en la fermentación aeróbica con la levadura del pan *(Saecharomyees cerevisiae)* del alcohol intermedio resultante de la saponificación de **O** (figura 14.13). Es interesante destacar que la oxidación microbiológica de dicho alcohol conduce a una cetona α,β-insaturada idéntica a la que resulta de la oxidación de Oppenauer. Finalmente, la reducción en condiciones anaerobias de la androstendiona **P** conduce a la testosterona. La estereoselectividad observada en la reducción microbiológica del grupo carbonilo en C17 de **P** es idéntica a la que se observa al emplear métodos químicos convencionales, lo que pone una vez más de manifiesto el control del grupo metilo angular C18 en la estereoselectividad de estos procesos.

C) Síntesis parcial de la estrona: aromatización del anillo A

Aunque la *estrona* se obtuvo inicialmente a partir de la orina de yeguas preñadas, los procesos de extracción resultaron insuficientes para cubrir la demanda de esta hormona. La síntesis parcial de la *estrona* puede llevarse a cabo a partir de la androstendiona mediante una serie de transformaciones que incluyen, como etapa clave, la aromatización del anillo A, proceso que requiere la eliminación del grupo metilo angular C19. En la figura 14.14 se indican algunas de las secuencias que se han empleado con relativo éxito en la síntesis parcial de la *estrona.*

La etapa limitante en todas las secuencias sintéticas desarrolladas es la aromatización del anillo A a partir del sistema de 1,4-dien-3-ona **R** que se obtiene por doble deshidrohalogenación de una dibromocetona **Q**. Los primeros métodos de aromatización explorados consistieron en la pirólisis a elevada temperartura de disoluciones de la dienona en aceite mineral, lo que condujo a la *estrona* con bajos rendimientos, raramente

superiores al 20%. Los métodos más recientes consisten en el tratamiento de la dienona con litio y difenilo en el seno de THF, que logra la *estrona* con rendimientos aceptables, del orden del 75%. Se trata de una reducción mediada por un metal en disolución en la que, de acuerdo con el mecanismo aceptado para este tipo de reacciones, el metal actúa como dador de electrones. En este caso, se postula la formación del anión-radical intermedio **S** que se estabiliza por eliminación del grupo metilo angular como radical con formación de un anión fenóxido (figura 14.15).

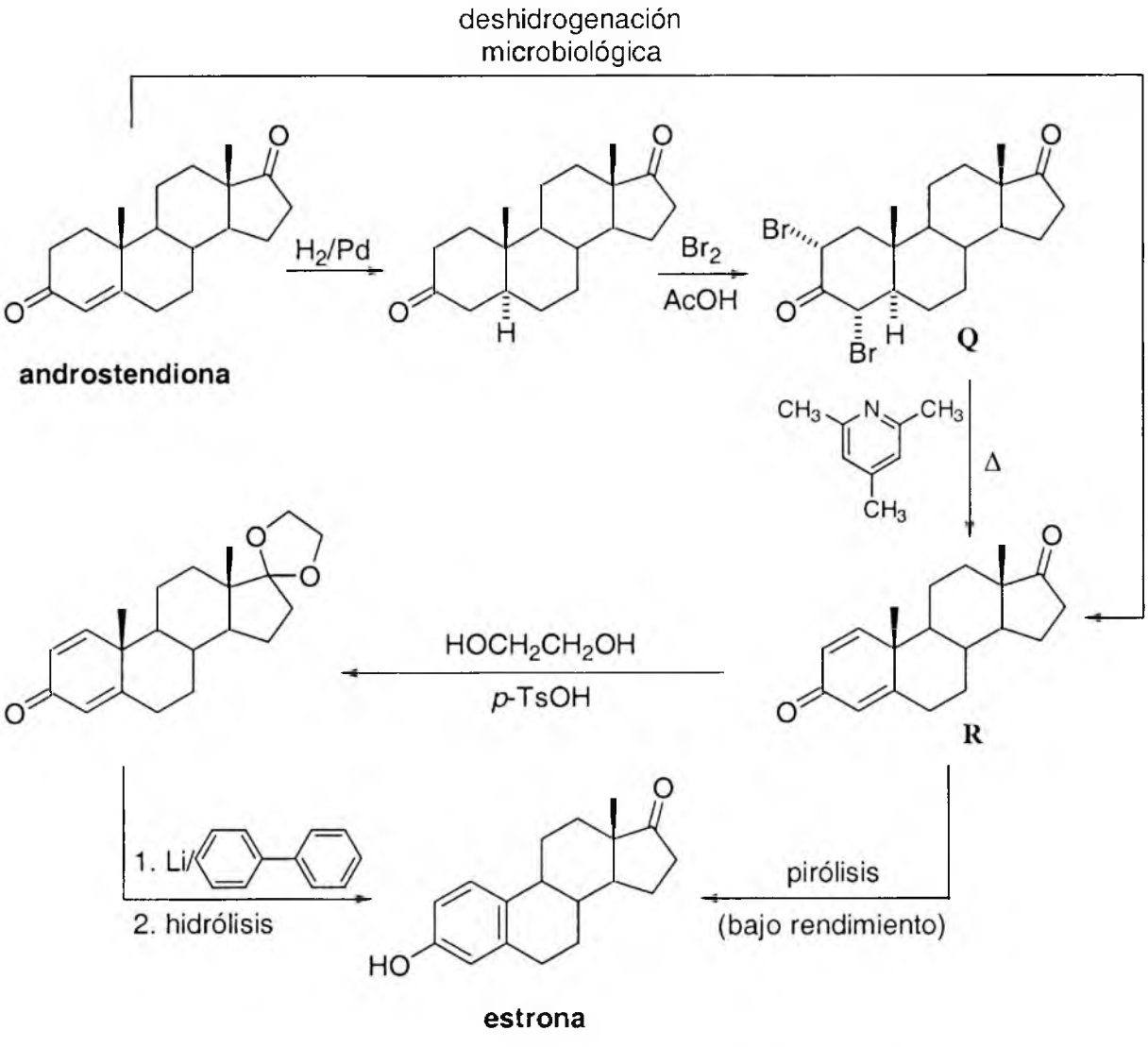


FIGURA 14.14. Síntesis de la estrona a partir de la androstendiona.

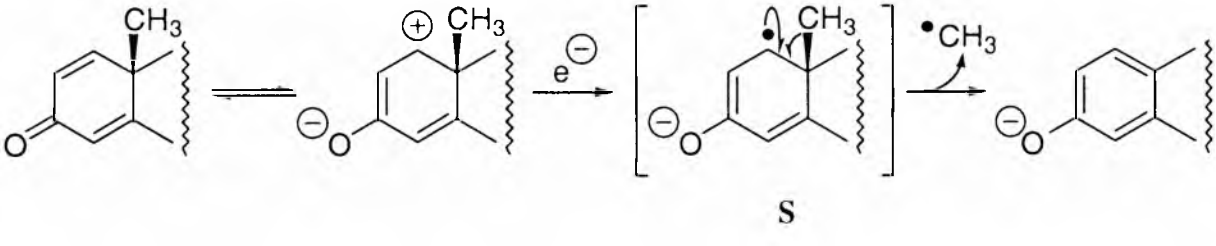


FIGURA 14.15. Mecanismo de la aromatización del anillo A mediada por un metal en disolución.

D) Síntesis parcial de la cortisona y de la hidrocortisona

La primera síntesis parcial de la cortisona data de 1948 y se llevó a cabo por degradación del *ácido desoxicólico*, un ácido biliar. Este proceso condujo a la cortisona

con rendimientos aceptables si se tiene en cuenta el elevado número de etapas para lograrla (alrededor de treinta). Una síntesis posterior fue la que, a partir de la *hecogenina*, una sapogenina estructuralmente relacionada con la diosgenina que se obtiene de las hojas de la pita (*Agave sisalana*), una planta autóctona de México y América Central, conduce a la *cortisona* en once etapas y con mejores rendimientos que en la síntesis precedente.

Las mayores dificultades sintéticas que plantea la síntesis de glucocorticoides se centran en la oxidación de las posiciones 11,17α y 21. En la actualidad, las síntesis más eficaces para estos compuestos son las que parten del acetato de 16,17-deshidropeñenolona, resultante de la degradación de la diosgenina (apartado 14.3.1), así como de la *progesterona* (figura 14.16).

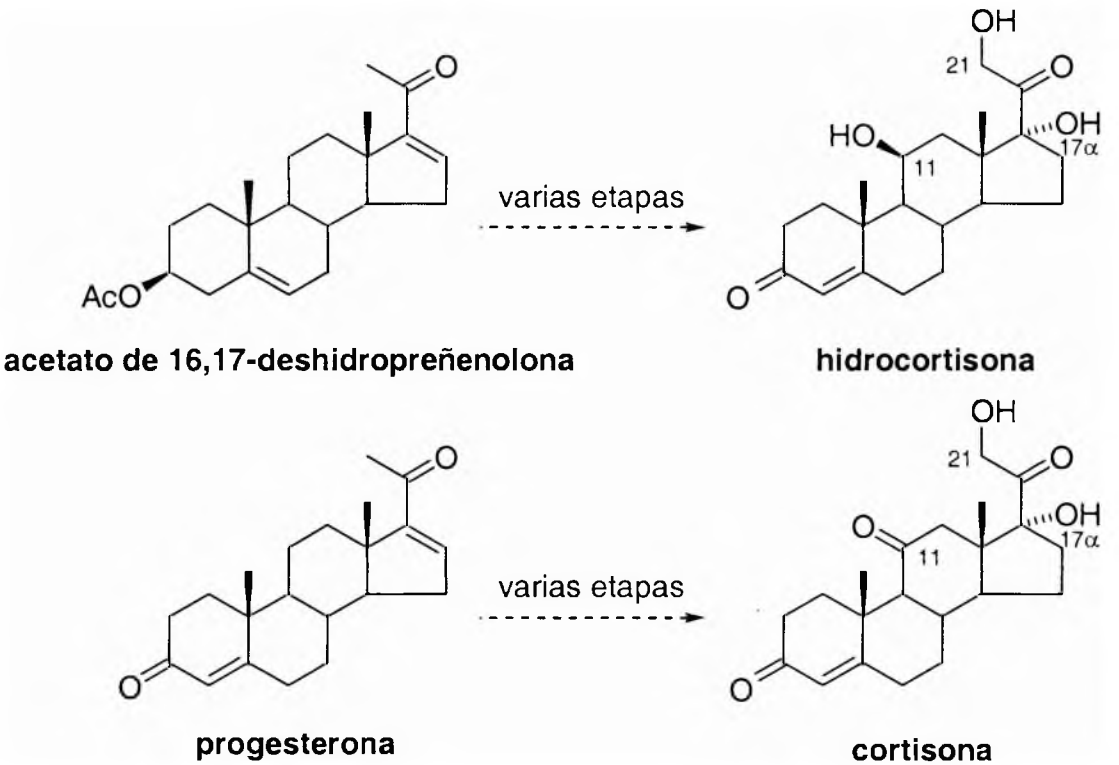


FIGURA 14.16. Precursores de los glucocorticoides sintéticos.

Para la oxidación de la posición 11 se han desarrollado diversos métodos microbiológicos basados en el empleo de hongos capaces de oxidar dicha posición de forma regio y estereoselectiva. Así, el *Rhizopus nigricans* y la *Curvularia lunata* conducen con excelentes rendimientos a la *11 α-hidroxiprogesterona* y a la *hidrocortisona*, respectivamente (figura 14.17).

Es interesante destacar que la *Curvularia lunata* conduce, sorprendentemente, a la hidroxilación de la cortexolona por la cara β del esteroide, la de mayor impedimento estéreo. Por otra parte, aunque la oxidación de la *progesterona* mediada por *Rhizopus nigricans* proporciona el diastereómero 11α-hidroxi, no natural, la oxidación posterior a cetona en una etapa más avanzada de la síntesis permite la utilización de esta vía para la obtención de la *cortisona.*

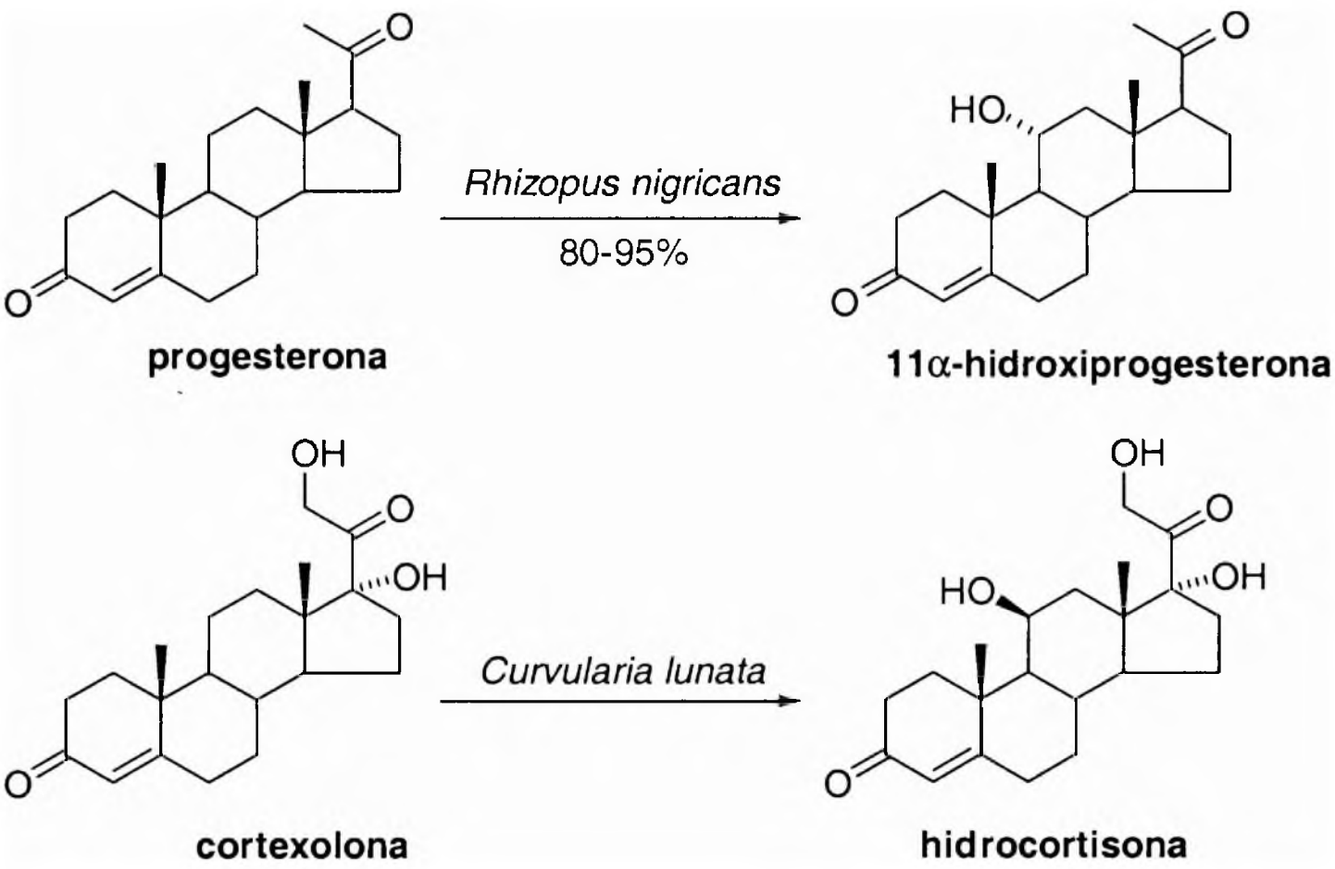


FIGURA 14.17. Oxidaciones microbiológicas en la síntesis parcial de glucocorticoides.

Para la oxidación de las posiciones 17α y 21, se han desarrollado diversos métodos que, en líneas generales, aprovechan de manera muy eficaz las posibilidades de control estereoquímico que ofrecen los esteroides. Se expondrán sólo algunos de los aspectos más interesantes relativos a las transformaciones funcionales del anillo D del acetato de 16,17-deshidropeñenolona como precursor de la *hidrocortisona* (figura 14.18).

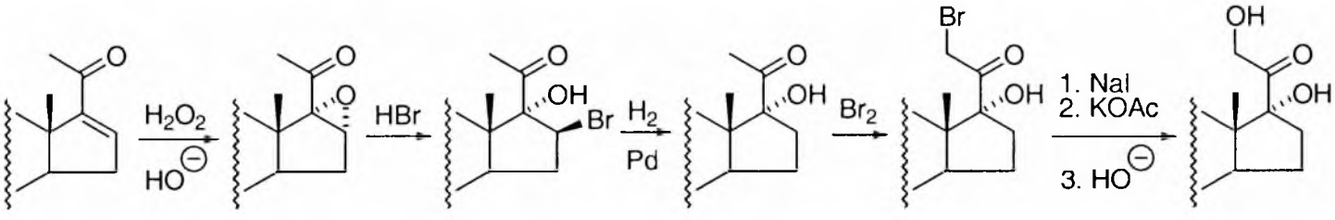


FIGURA 14.18. Transformaciones funcionales en la síntesis parcial del anillo D de la hidrocortisona a partir del acetato de 16,17-deshidropeñenolona.

La introducción del grupo 17α-hidroxi se basa en la epoxidación estereoselec-tiva del doble enlace C16-C17 seguida de apertura *trans*-diaxial del epóxido intermedio por tratamiento con HBr. Por otra parte, para la hidroxilación en C21 se aprovecha que dicho carbono se encuentra en posición α de la cetona en C20 para llevar a cabo una bromación seguida de desplazamiento del haluro con acetato e hidrólisis básica final del éster resultante.

14.3.2. Síntesis parcial de esteroides a partir de otros precursores naturales

Aunque la diosgenina se utilizó inicialmente como fuente prácticamente universal para la síntesis parcial de esteroides, el aumento de la demanda y su consiguiente encarecimiento impulsó la búsqueda de otras fuentes naturales alternativas. En el apartado anterior ya se ha indicado que el ácido desoxicólico y la hecogenina son fuentes alternativas a la diosgenina para la síntesis parcial de la *cortisona* y de otros glucocorticoides relacionados, si bien el elevado número de etapas requeridas conduce a bajos rendimientos globales. En este apartado, se va a destacar el empleo del colesterol, de los ácidos biliares y de algunos de los esteroides presentes en el insaponificable del aceite de soja como materias primas para la síntesis parcial de esteroides de utilidad terapéutica.

A) Síntesis parcial de la testosterona y de la estrona a partir del colesterol

El colesterol es uno de los esteroides más abundantes en el reino animal. Para su empleo como precursor de otros esteroides de interés terapéutico es necesaria la degradación de la cadena lateral en C17. La oxidación de dicha cadena requiere la protección previa del doble enlace C5-C6 y del grupo hidroxilo en 3β (figura 14.19). Ambas protecciones pueden llevarse a cabo simultáneamente por tratamiento con Br_2 en Ac_2O. De este modo, tras la oxidación de la cadena lateral con CrO_3, la deshalogenación reductora del cetoesteroide resultante con Zn/AcOH proporciona el acetato de deshidroepiandrosterona, un intermedio clave en la síntesis parcial de esteroides, cuya obtención a partir del acetato de 16,17-deshidropreñenolona ya ha sido comentada en el apartado 14.3.1*B*.

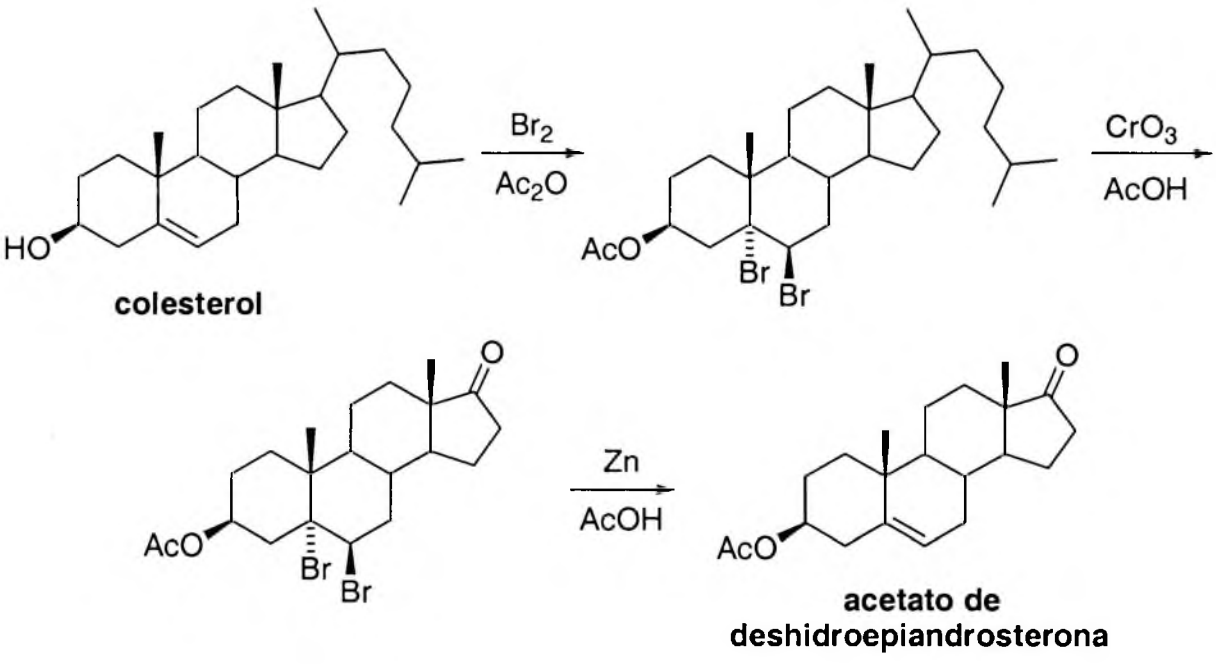


FIGURA 14.19. Conversión del colesterol en el acetato de deshidroepiandrosterona.

La conversión del acetato de deshidroepiandrosterona en testosterona es relativamente simple. Así, la reducción estereoselectiva del grupo carbonilo en C17, seguida de protección del alcohol resultante y reacción de oxidación de Oppenauer, permite el acceso al núcleo de la *testosterona* en un número reducido de etapas (figura 14.20).

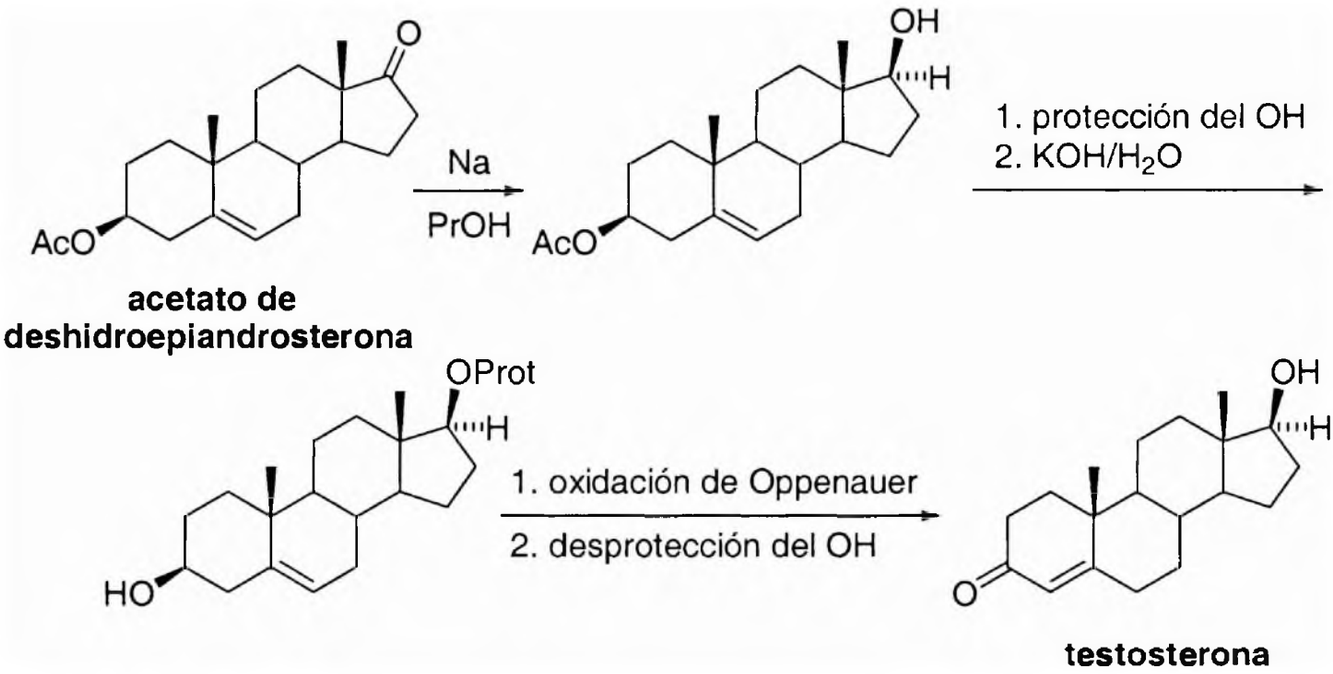


FIGURA 14.20. Síntesis de la testosterona a partir del acetato de deshidroepiandrosterona.

Otra hormona sexual que puede obtenerse a partir del colesterol es la *estrona.* En este caso, se emplea un método microbiológico que permite llevar a cabo, en una sola operación, la oxidación simultánea de la cadena lateral y del anillo A para dar la androsta-l,4-dien-3,17-diona (figura 14.21).

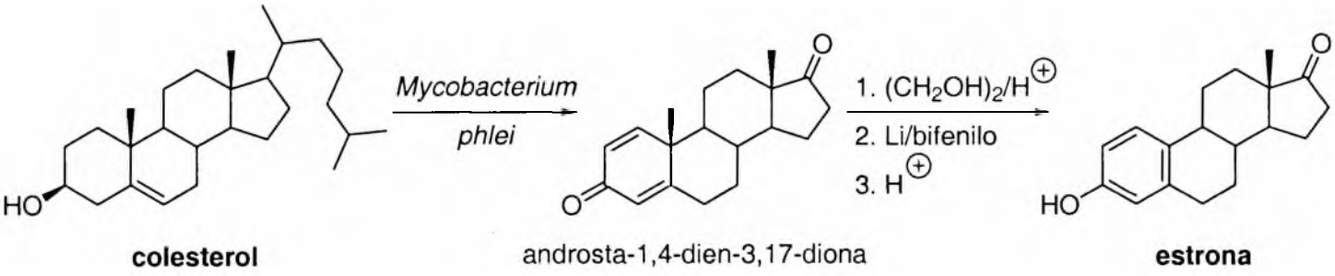


FIGURA 14.21. Conversión del colesterol en estrona.

La conversión de la diona intermedia en la *estrona* requiere la protección selectiva del grupo carbonilo en C17 y la aromatización del anillo A, de modo análogo a como se ha indicado en el apartado 14.3.1 *C*).

B) Síntesis de la progesterona mediante el proceso Upjohn

El insaponificable del aceite de soja contiene alrededor de un 20% de estigmasterol, así como cantidades apreciables de ergosterol, precursores adecuados para su transformación en otros esteroides de interés terapéutico. La conversión de estos esteroides en *progesterona* constituye el denominado proceso Upjohn, cuyas etapas clave

se indican en la figura 14.22.

Tanto el ergosterol como el estigmasterol conducen al mismo precursor **T** por ozonolisis reductora selectiva del doble enlace C22-C23, lo que requiere la transformación funcional previa de los anillos A y B en un sistema de 4-en-3-ona. Es interesante destacar la mayor resistencia frente a la ozonolisis que muestra el doble enlace C4-C5 conjugado con el grupo carbonilo en C3, lo que permite llevar a cabo de forma satisfactoria la transformación funcional requerida. Una nueva ozonolisis reductora de la enamina formada por reacción de **T** con piperidina conduce a la *progesterona*. Como en el caso anterior, el doble enlace conjugado en C4 es más resistente frente a la oxidación por su menor densidad electrónica derivada de la conjugación con el grupo carbonilo.

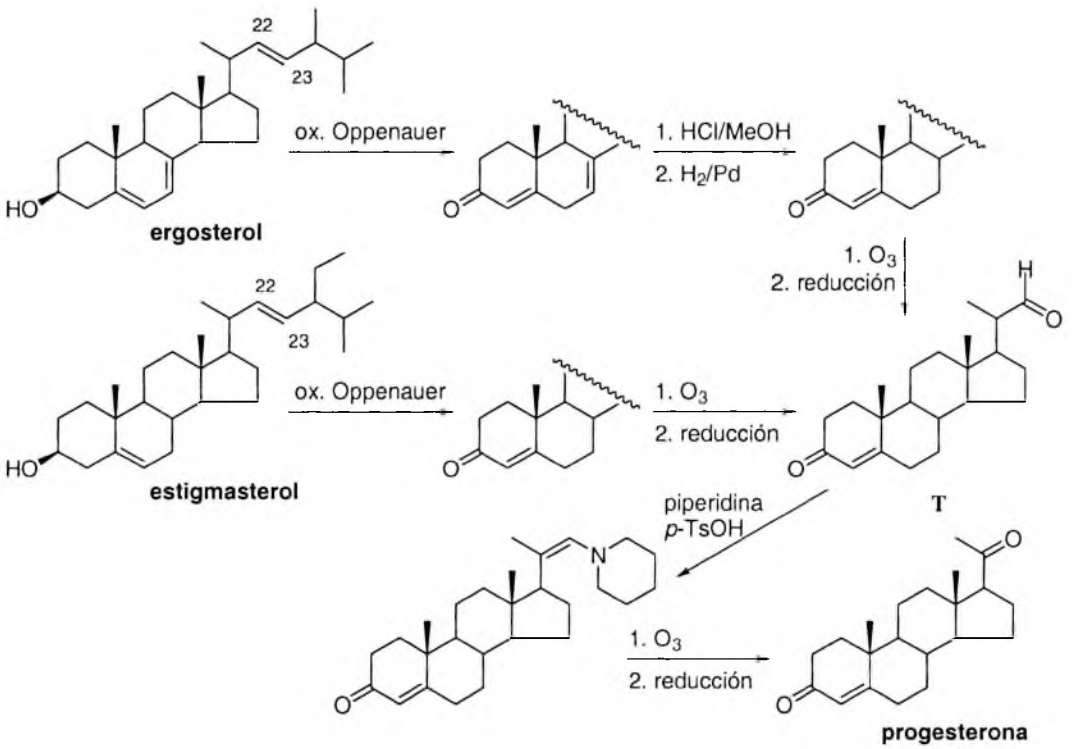


FIGURA 14.22. Síntesis de la progesterona mediante el proceso Upjohn.

C) Síntesis parcial de esteroides a partir de ácidos biliares

Los ácidos biliares se han empleado como fuente alternativa para la síntesis parcial de diversos esteroides (apartado 14.3.1*D*). Como en los restantes precursores de origen natural, la puesta a punto de un método eficaz para la degradación de la cadena lateral en C17 ha resultado fundamental. La degradación de Meystre-Mischer, cuya secuencia se indica en la figura 14.23, ha permitido el empleo de algunos ácidos biliares como precursores de la *cortisona* y de la *progesterona.*

La degradación de la cadena lateral a precursores avanzados de la *progesterona* se lleva a cabo por oxidación del sistema diénico **U.** Alternativamente, la bromación alílica de **U** sobre C21 seguida de desplazamiento del bromuro con acetato conduce al sistema diénico **V,** cuya posterior oxidación proporciona la funcionalización adecuada para la síntesis de la *cortisona* y análogos estructurales de la misma.

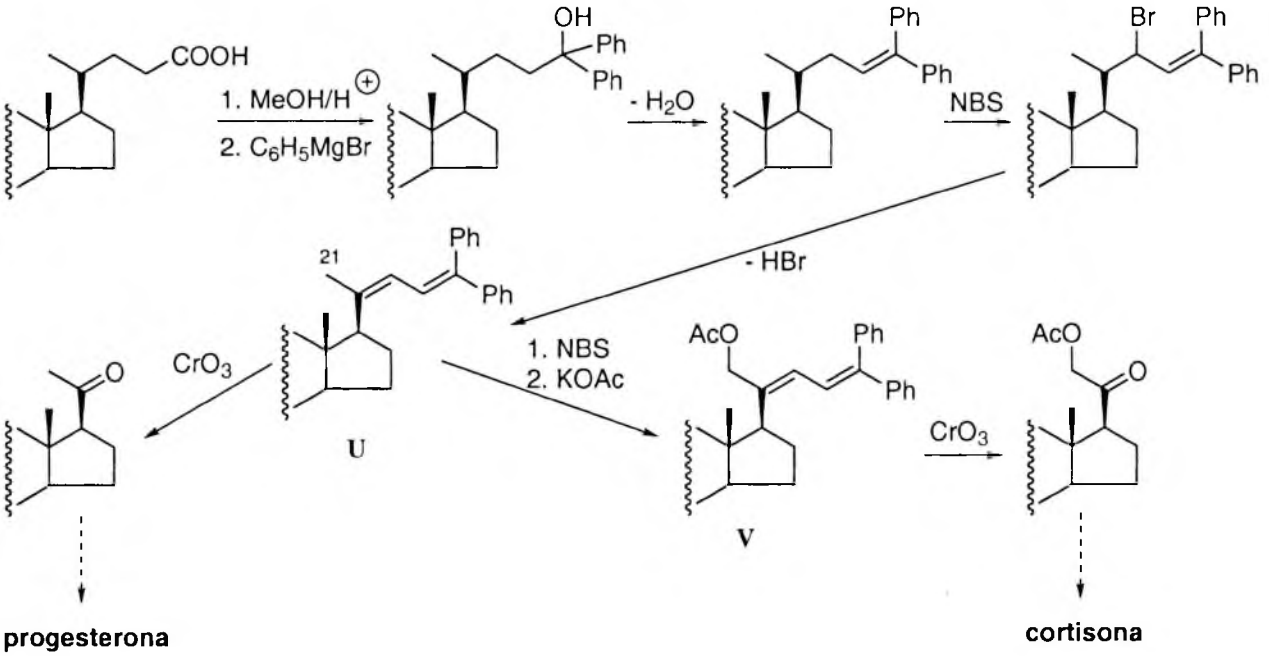


FIGURA 14.23. Degradación de Meystre-Misher.

14.4. Transformaciones funcionales sobre el esqueleto de los esteroides

En el contexto de la química terapéutica, la posibilidad de obtener esteroides no naturales como resultado de la introducción de determinados grupos funcionales sobre el núcleo ha resultado fundamental para el desarrollo de análogos más selectivos y, en muchos casos, dotados de mejores propiedades físico-químicas o farmacocinéticas. En este apartado se van a describir algunas de las modificaciones más frecuentes que han conducido a esteroides de interés terapéutico.

14.4.1. Introducción de sustituyentes en 17α

La posición 17 de los esteroides es muy sensible a los procesos de degradación metabólica, en especial a la oxidación. Este proceso tiene lugar de forma predominante cuando dicha posición se encuentra ocupada por un grupo hidroxilo en posición β, lo que impide la administración por vía oral de tales esteroides como consecuencia de su rápida metabolización en el hígado a la correspondiente cetona. La introducción de grupos alquilo o alquinilo en posición **17α** conduce a alcoholes terciarios resistentes frente a la oxidación (figura 14.24). Esta modificación se ha empleado con éxito en el diseño de esteroides anabolizantes, estrógenos y progestágenos activos por vía oral.

La introducción de grupos alquilo o alquinilo sobre la posición 17 se lleva a cabo a partir de la correspondiente cetona con total diastereoselectividad. Así, el ataque del nucleófilo carbonado tiene lugar por la cara **α** del esteroide, la contraria a la ocupada por

el grupo metilo angular 18. Como se ha discutido anteriormente (apartado 14.2), la congestión estérea impuesta por dicho grupo metilo es la responsable del bloqueo de la cara β frente a la mayoría de transformaciones funcionales. La síntesis del *etinilestradiol*, un estrógeno activo por vía oral, constituye un ejemplo ilustrativo de este comportamiento (figura 14.25). En este caso, el tratamiento de la *estrona* con exceso de acetiluro potásico conduce de forma diastereoselectiva al análogo sustituido en 17**α**.

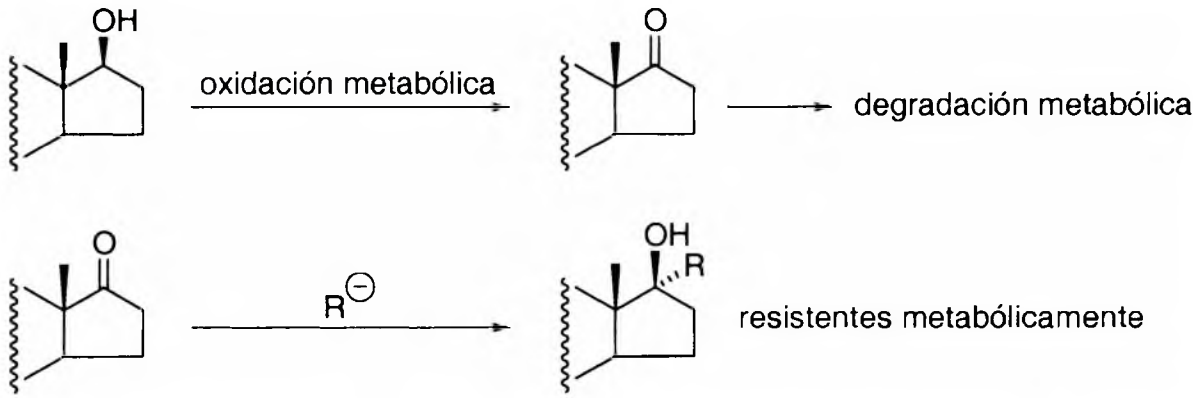


FIGURA 14.24. Alcoholes terciarios por introducción de sustituyentes sobre la posición 17α.

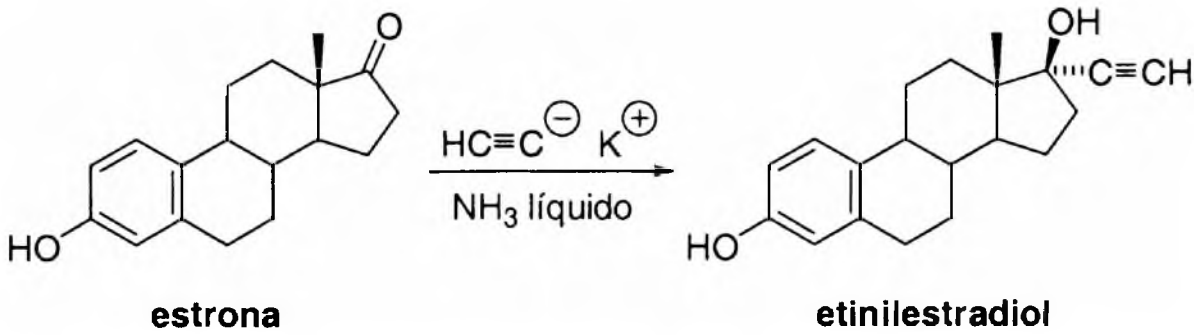


FIGURA 14.25. Síntesis del etinilestradiol.

14.4.2. Reducción del anillo A de la estrona

La reducción por métodos químicos del anillo A de la estrona se ha empleado con éxito para la obtención de progestágenos y anabolizantes de utilidad terapéutica. Una característica estructural de los esteroides que resultan de esta transformación es la ausencia del grupo metilo angular 19, razón por la que reciben el nombre genérico de *19-noresteroides*. La reducción del anillo A de los derivados de la estrona se lleva a cabo por *reducción de Birch*, que se basa en el empleo de un metal en disolución. Este tipo de reacciones requiere la presencia de un metal como dador de electrones (generalmente Li, Na o K) y de un disolvente prótico como dador de protones, habitualmente un alcohol en el seno de amoniaco. El mecanismo de esta reacción se conoce con gran detalle y

permite explicar la formación de sistemas de 1,4-dieno a partir de derivados sustituidos del benceno. Un aspecto interesante es el relativo a la influencia del carácter electrónico de los sustituyentes en el anillo aromático sobre la regioselectividad de la reducción. Así, un grupo atrayente de electrones aumenta la velocidad de la reacción y conduce a un sistema de 1,4-dieno en el que dicho grupo ocupa una de las posiciones reducidas. Los grupos dadores de electrones muestran un efecto contrario (figura 14.26).

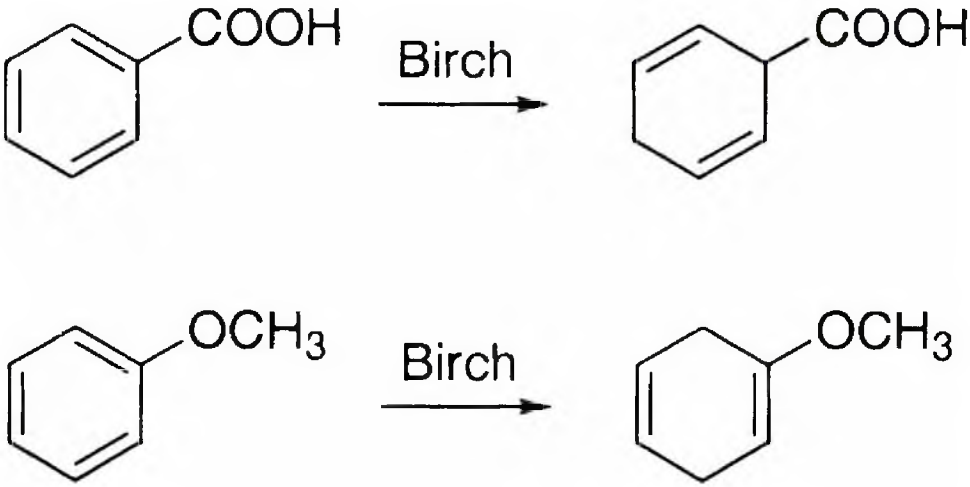


FIGURA 14.26. Regioselectividad de la reducción de Birch en función de la naturaleza del sustituyente.

La reducción de Birch del anillo A de la *estrona* suele llevarse a cabo a partir del derivado *O*-metilado. Como consecuencia del carácter dador de electrones del grupo metoxilo, la reducción de Birch de la *O*-metilestrona conduce al sistema diénico indicado en la figura 14.27. La hidrólisis del éter de enol mediada por un ácido orgánico, como el ácido oxálico, conduce a un sistema de 5(10)-en-3-ona, como se ilustra en la síntesis del *noretinodrel*. Alternativamente, en presencia de un ácido más fuerte, como el HCl, además de la hidrólisis del éter de enol tiene lugar la transposición del doble enlace de la posición 5(10) a la posición 4, como se ilustra en la síntesis de la *noretisterona*. Esta transposición conduce a un sistema carbonílico α, β-insaturado, más estable termodinámicamente.

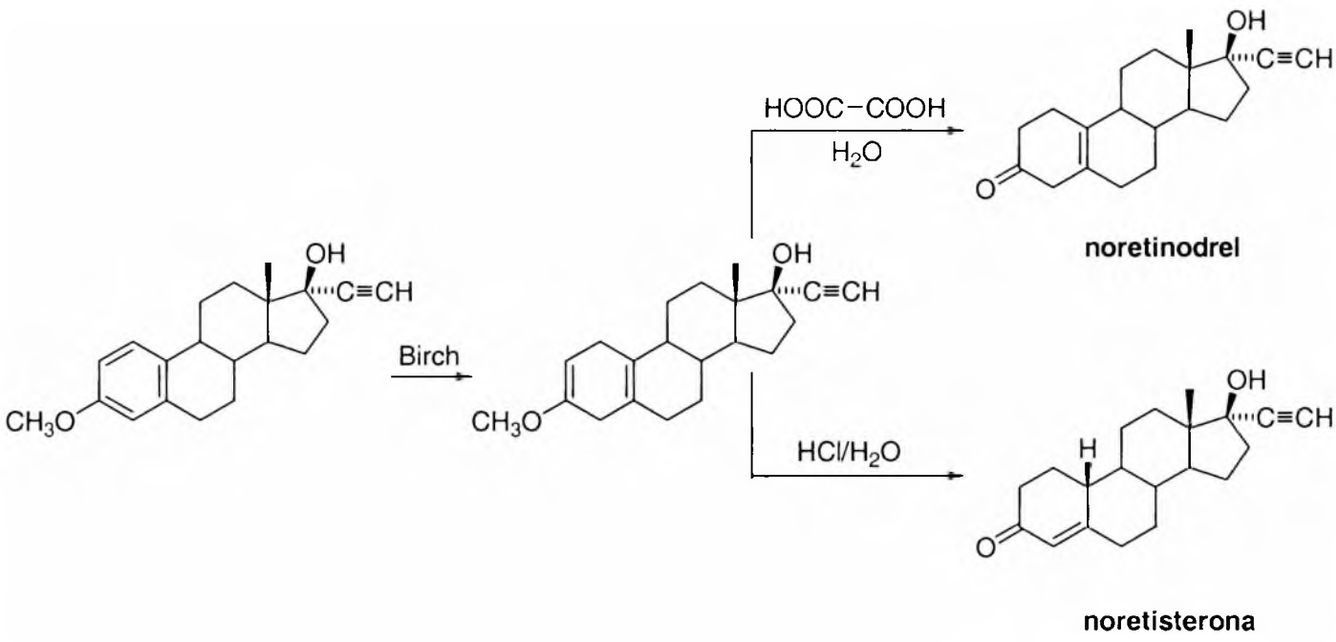


FIGURA 14.27. Reducción de Birch de la O-metilestrona e hidrólisis del éter de enol resultante.

14.4.3. Introducción de sustituyentes en posiciones 9α y/o 11β

Una modificación estructural muy corriente en los esteroides anabolizantes y en los glucocorticoides es la funcionalización simultánea de las posiciones 9α y 11β con un átomo de flúor y un grupo hidroxilo, respectivamente. Esta transformación constituye un ejemplo muy interesante de la utilización de los efectos estéreos y estereoelectrónicos en la química de los esteroides. En general, los precursores más adecuados suelen ser derivados de 11 β-hidroxi-4-en-3-ona, cuya deshidratación conduce a la olefina **W** (figura 14.28). El doble enlace en C9-C11 puede funcionalizarse selectivamente en presencia del doble enlace en C4, menos reactivo frente a electrófilos en virtud de su conjugación con el grupo carbonilo en C3. Así, la adición de HOBr conduce a la halohidrina intermedia **X** como resultado de la formación inicial de un ion bromonio por la cara a, menos impedida, seguida de apertura *trans*diaxial (control estereoelectrónico). La introducción de un átomo de flúor en sustitución del átomo de bromo representa otro ejemplo interesante de control estereoelectrónico. Así, el tratamiento en medio básico de la halohidrina **X** conduce al epóxido **Y**. Obsérvese que la formación de este epóxido por la cara β del esteroide, flanqueado por los dos grupos metilo angulares, no hubiera sido posible por epoxidación directa de la olefina de partida **W**. Por último, el tratamiento del epóxido **Y** con HF conduce al sistema deseado, por ataque de un ion fluoruro por la cara a del esteroide y con una regioselectividad impuesta, de nuevo, por el control estereoelectrónico trans-diaxial de la apertura del epóxido.

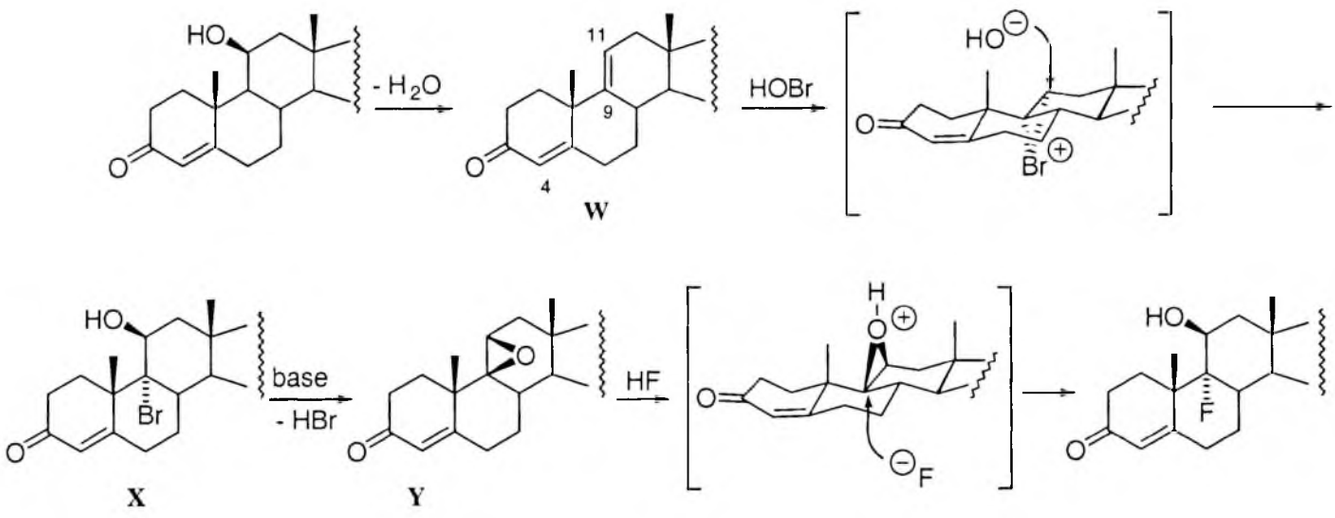


FIGURA 14.28. Introducción de los sustituyentes 9**α**-F,11 **β**-OH en los esteroides.

14.4.4. Funcionalización de la posición 6

Algunos esteroides de interés terapéutico, principalmente progestágenos y glucocorticoides, suelen estar funcionalizados en la posición 6. Los grupos metilo, flúor y cloro suelen ser los más habituales. Uno de los sistemas más adecuados para esta transformación es el de 4-en-3-ona (figura 14.29). La protección del grupo carbonilo en forma de acetal con el etilenglicol tiene lugar con transposición simultánea del doble enlace a C5-C6, en un proceso de control termodinámico por el que se alivia la tensión alílica 1,3 del sistema. Este hecho permite la funcionalización de C6 por formación del epóxido **Z** y apertura del mismo en condiciones adecuadas. Como es habitual en la química de los esteroides, la epoxidación tiene lugar por la cara **α** y la reactividad posterior del epóxido está controladapor efectos estereoe-lectrónicos (apertura *trans*-diaxial). De esta forma, el tratamiento de **Z** con CH_3MgBr e hidrólisis ácida del intermedio conduce al sistema de 6**α**-metil-4-en-3-ona. Es interesante destacar que la configuración del grupo metilo de la posición 6 (6**α**) es contraria a la formada inicialmente por apertura del epóxido **Z.** Este resultado puede explicarse como consecuencia de la epimerización de dicha posición en las condiciones ácidas del final de reacción, lo que conduce al isómero de control termodinámico. Análogamente, la apertura de **Z** con HF, seguida de hidrólisis ácida conduce a un sistema de 6**α**-fluoro-4-en-3-ona.

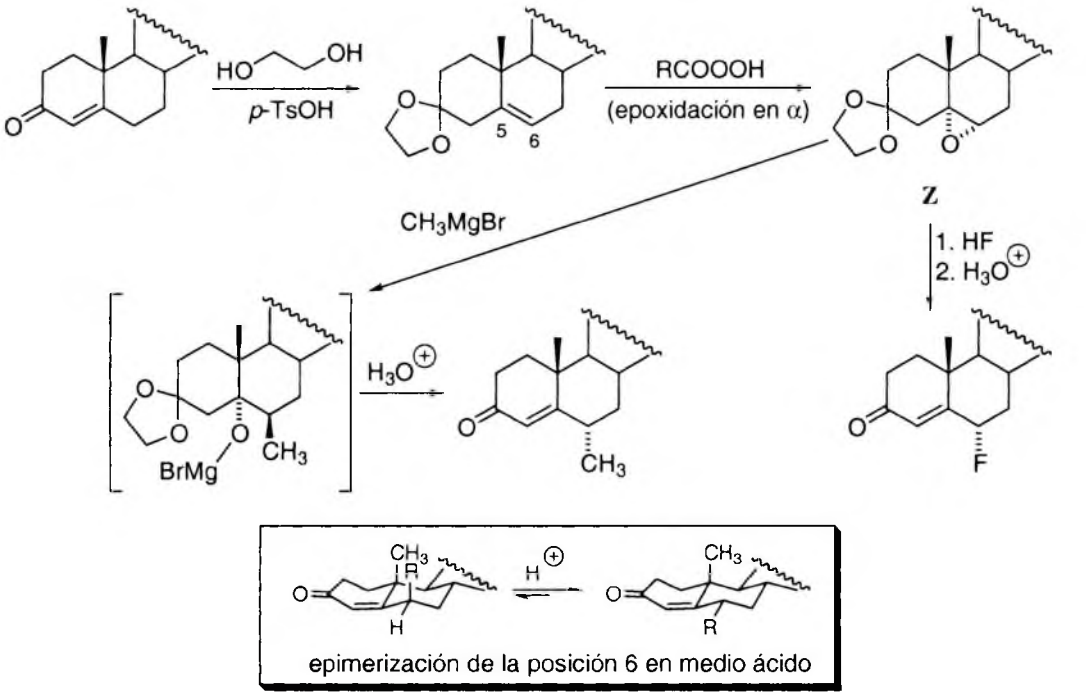


FIGURA 14.29. Funcionalización de la posición 6**α** a partir de sistemas de 4-en-3-ona.

El sistema de 4-en-3-ona de partida permite la introducción simultánea de un átomo de cloro en 6 y de un doble enlace en C6-C7 de acuerdo con la secuencia sintética que se indica en la figura 14.30.

Una vez más, se ponen de manifiesto los efectos electrónicos (epoxidación selectiva del doble enlace C6-C7 del dieno **A),** estéreos (epoxidación de C6-C7 por la cara **α**) y estereoelectrónicos (apertura *trans*-diaxial del epóxido **B**) habituales en los esteroides. Finalmente, la síntesis de derivados de 6**α**-fluoro-4-en-3-ona puede llevarse a cabo a partir de sistemas de 3β-hidroxi-5-eno, de acuerdo con la secuencia que se indica en la figura 14.31.

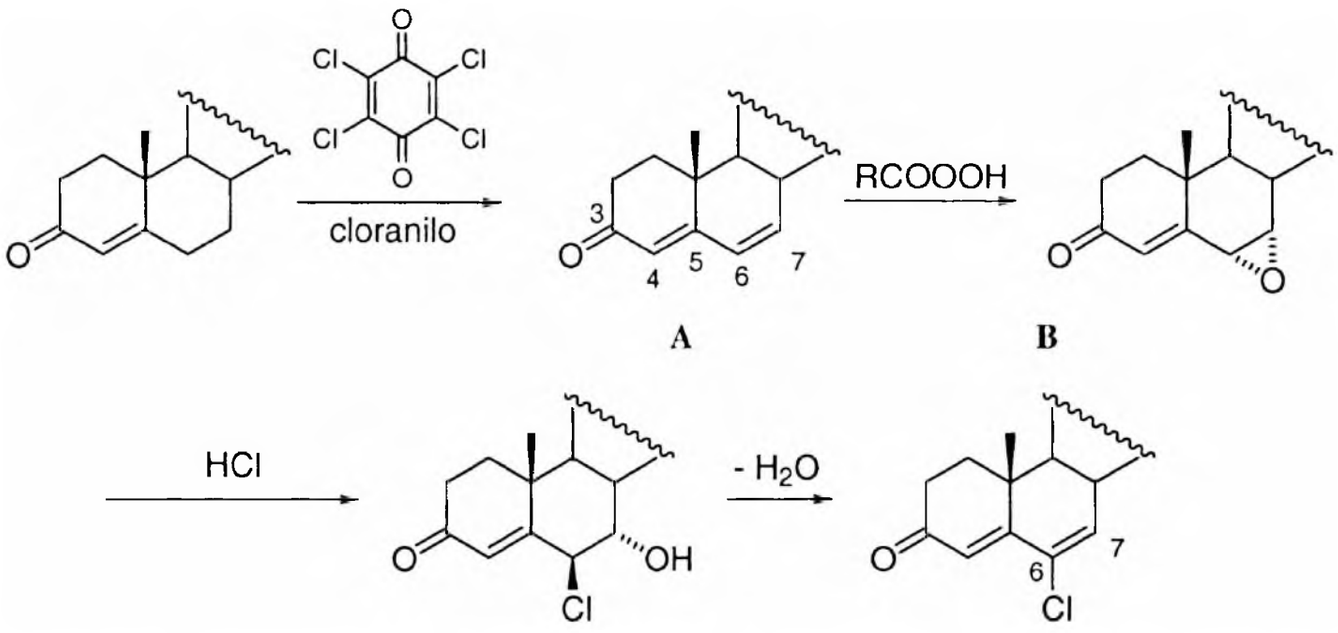


FIGURA 14.30. Introducción de un átomo de cloro en C6 y de un doble enlace en C6-C7.

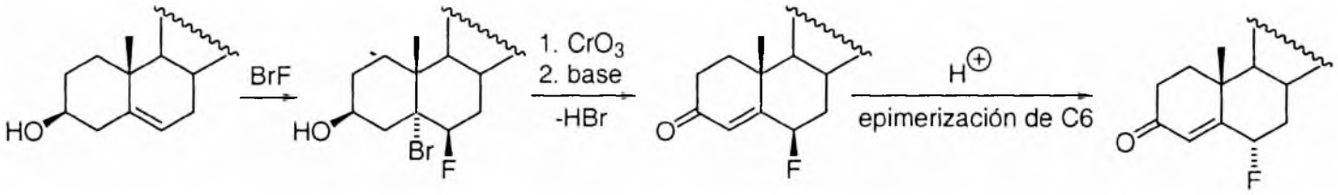


FIGURA 14.31. síntesis de sistemas de 6α-fluoro-4en-3-ona

14.4.5. Funcionalización de la posición 16

La funcionalización de la posición 16 suele ser habitual en los esteroides del grupo de la *cortisona.* Un precursor muy versátil es el sistema de 16-en-20-ona indicado en la figura 14.32, formado por deshidratación de una 17**α**-hidroxi-20-ona. A partir de dicho sistema **α**,β-insaturado, es posible la funcionalización selectiva de la posición 16 por adición conjugada de organocupratos. Asimismo, por transformaciones posteriores puede introducirse un grupo hidroxilo en 16**α**. Por último, la dihidroxilación del doble enlace en el precursor de partida y la cetalización del diol resultante conduce a los correspondientes acetónidos, un tipo de derivados muy habitual para los esteroides que se emplean en formas farmacéuticas de aplicación tópica.

14.4.6. Condensación con sistemas de ciclopropano

En algunos esteroides, las posiciones 1-2, 6-7 y 15-16 están condensadas con un sistema de ciclopropano. En general, la síntesis de estos núcleos se lleva a cabo por formación del anillo de ciclopropano a partir de las correspondientes olefinas, según alguno de los métodos generales indicados en el capítulo 2. Así, en la síntesis del

progestágeno *TX-525*, el anillo de ciclopropano se forma por reacción de Simmons-Smith sobre un derivado del estrano. Alternativamente, en la síntesis de la *dros-pirenona*, se emplea la adición conjugada de un iluro de azufre (figura 14.33).

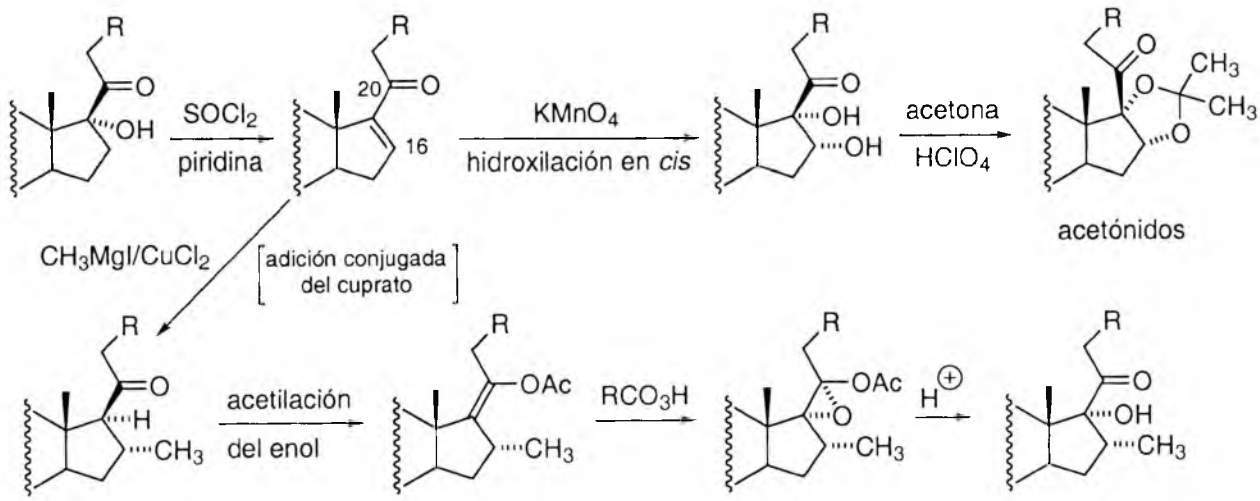


FIGURA 14.32. Funcionalización de las posiciones 16 y 17 de los esteroides.

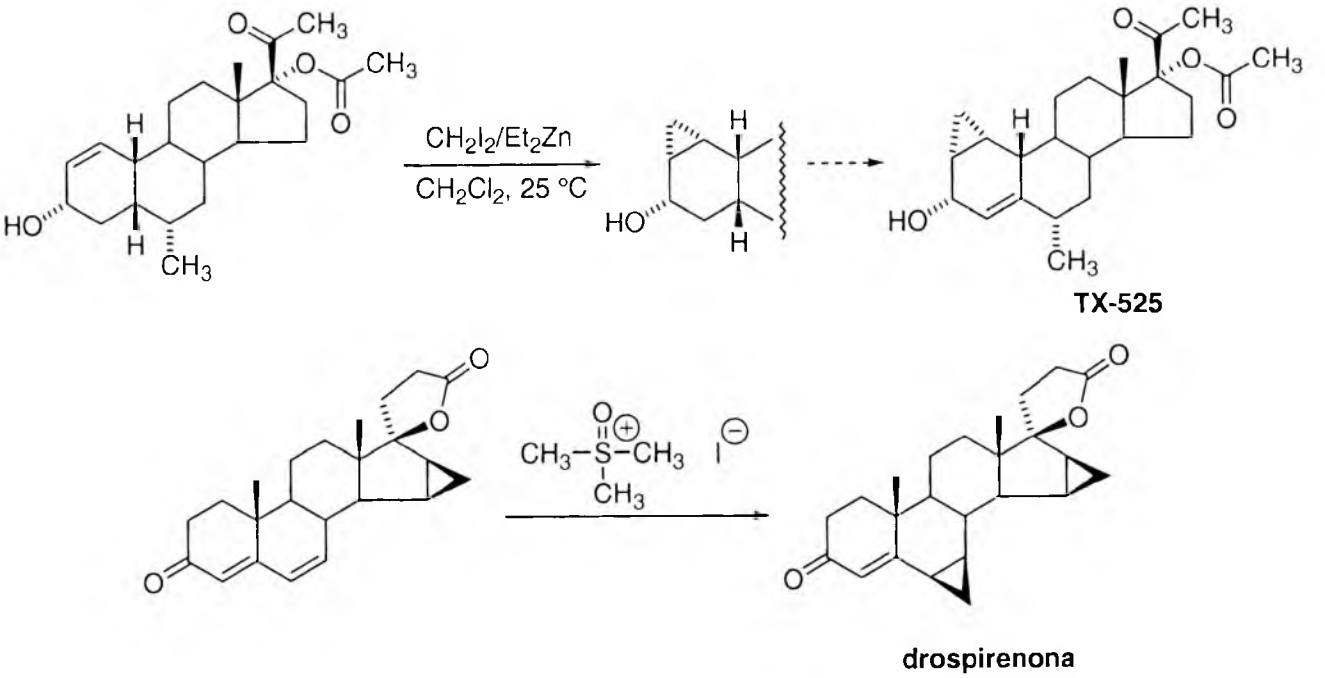


FIGURA 14.33. Ejemplos de síntesis de esteroides fusionados con sistemas de ciclopropano.

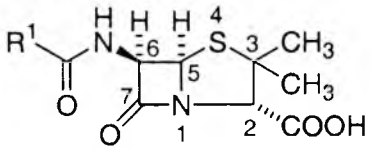
15
Antibióticos β-lactámicos

Los antibióticos β-lactámicos (figura 15.1) constituyen una de las familias más importantes del arsenal terapéutico actual. Los primeros antibióticos de este grupo fueron las *penicilinas*, descubiertas accidentalmente por Fleming en 1928 al observar la inhibición de la proliferación bacteriana en cultivos contaminados por el hongo *Penicillium notatum*. Sin embargo, no fue hasta principios de la década de 1940 cuando se pudo aislar el principio activo, la *penicilina G*, a partir de los productos del metabolismo secundario del hongo y llevar a cabo los primeros ensayos en humanos. Un poco más tarde, hacia 1945, se pudo elucidar la estructura de la penicilina G, lo que impulsó el desarrollo de los métodos fermentativos y de síntesis parcial de análogos con mejores propiedades. También hacia mediados de los años cuarenta se descubrieron las *cefalosporinas*, un grupo de antibióticos β-lactámicos procedentes de hongos del género *Cephalosporeum*, encontrados en colectores de aguas residuales. El primer antibiótico aislado de este grupo, la *cefalosporina* C, mostró interesantes propiedades farmacológicas, lo que estimuló su estudio y el desarrollo de análogos más potentes y de mejor espectro de acción. Hacia mediados de los años setenta, el repertorio de antibióticos β-lactámicos se vio incrementado con el descubrimiento de los *penemos* y, más recientemente, con las *nocardicinas* y las *monobactamas*, algunas de las cuales se obtienen en la actualidad por síntesis total.

15.1. Reactividad y estabilidad química de las β-lactamas

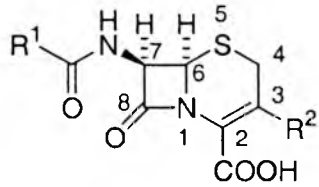
Las características del sistema de β-lactama permiten explicar la mayoría de sus propiedades químicas, así como el mecanismo de acción de este tipo de compuestos. A diferencia de las amidas y de las lactamas de tamaño medio, la falta de coplanaridad impuesta por la geometría de las β-lactamas (y, en el caso particular de las penicilinas, su fusión con un anillo de tiazolidina) reduce considerablemente la deslocalización por resonancia del par de electrones del átomo de nitrógeno sobre el sistema πdel grupo carbonilo (figura 15.2). Estudios de difracción de rayos X han permitido demostrar que el

átomo de nitrógeno de las β-lactamas presenta una geometría prácticamente piramidal, lo que concuerda con las frecuencias de absorción en el espectro de IR para el grupo carbonilo, en el que se pone de manifiesto un elevado carácter de doble enlace indicativo de su escasa conjugación con el par de electrones del átomo de nitrógeno.

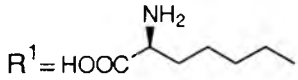


penicilinas

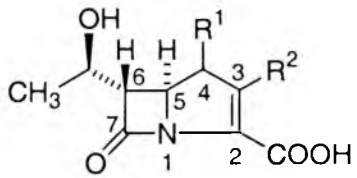
R^1=$PhCH_2$: Penicilina G



cefalosporinas



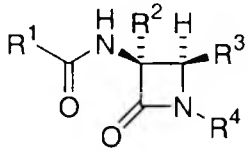
: Cefalosporina C



penemos

R^1=H o CH_3

R^2=H o SR



nocardicinas: R^2=alquil; R^4=alquil

monobactamas: R^4=SO_3H

FIGURA 15.1. Estructura de los antibióticos β-lactámicos.

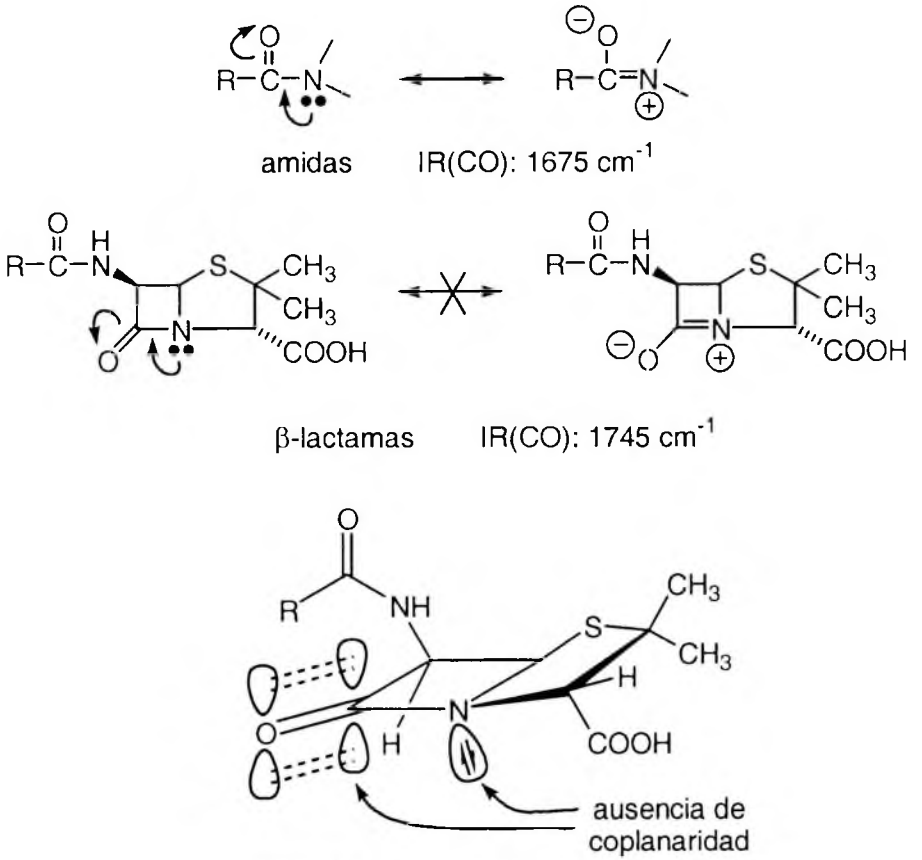


FIGURA 15.2. Geometría del sistema de β-lactama.

Estas peculiaridades estructurales de las β-lactamas permiten explicar la elevada reactividad frente a nucleófilos del grupo carbonilo, cuyo comportamiento resulta más semejante al de un haluro de acilo que al de una amida. Esta reactividad se encuentra aún más acentuada en las penicilinas, en las que, además de las propiedades características de las β-lactamas, hay que unir la tensión de anillo derivada de la fusión con un sistema de tiazolidina. En consecuencia, la mayor parte de los problemas de estabilidad química de las penicilinas provienen de reacciones de degradación originadas en el sistema de la β-lactama. Así, en medio ácido, la formación de los dos principales productos de degradación, los *ácidos penílicos* y *penicilénicos* (figura 15.3) se inicia con la protonación del átomo de nitrógeno de la β-lactama y la apertura del anillo por ataque

nucleófilo intramolecular del grupo carbonilo de la cadena lateral. La introducción de grupos atrayentes de electrones en la cadena lateral permite reducir el carácter nucleófilo de dicho grupo carbonilo y, en consecuencia, conduce a penicilinas más resistentes en medio ácido.

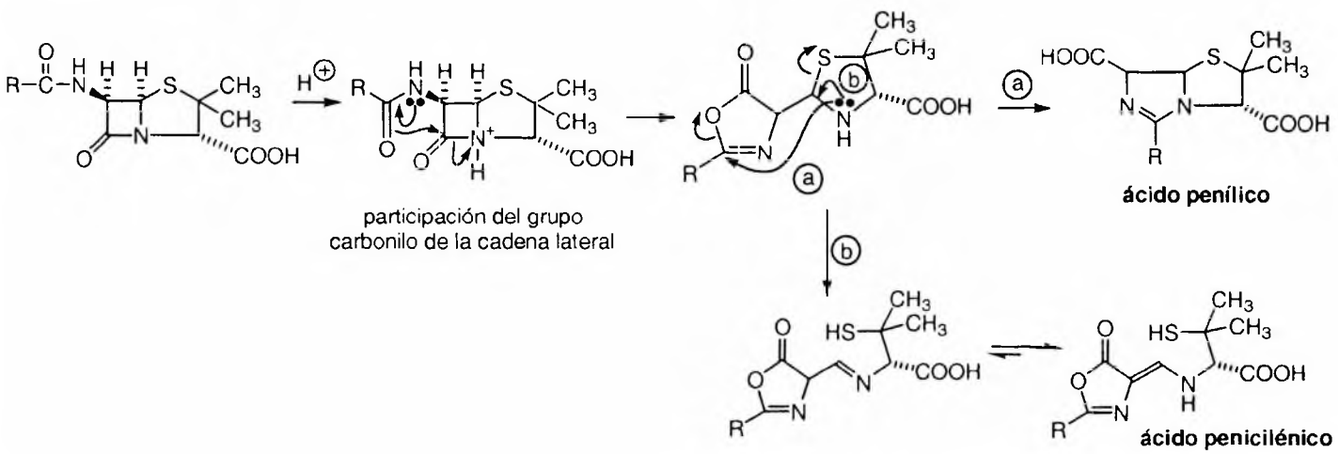


FIGURA 15.3. Reacciones de degradación de las penicilinas en medio ácido.

En medio básico, las penicilinas son también inestables y conducen a los correspondientes *ácidos penicílicos* y *peniloicos* (figura 15.4). La formación de estos compuestos de degradación puede explicarse fácilmente por apertura del sistema de β-lactama por ataque nucleófilo de un ion hidróxido.

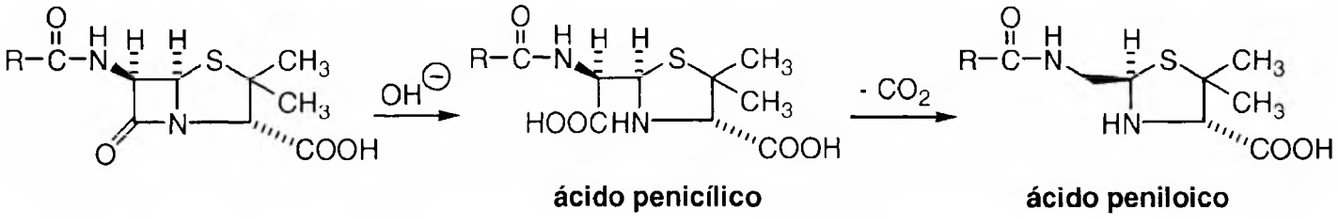


FIGURA 15.4. Reacciones de degradación de las penicilinas en medio básico.

Otra reacción de degradación importante en las penicilinas es la que resulta de la acción de las *β-lactamasas*, enzimas producidos por cepas resistentes y que dan lugar a la apertura del anillo de β-lactama con la consiguiente inactivación de la penicilina.

Las cefalosporinas naturales gozan de mayor estabilidad frente a los ácidos y un mayor espectro de acción y resistencia frente a las β-lactamasas que las penicilinas. Sin embargo, su escasa absorción oral y potencia ha hecho necesario el desarrollo de análogos semisintéticos inspirados en principios similares a los utilizados para las penicilinas.

15.2. Síntesis parcial de penicilinas y cefalosporinas

La mayoría de las limitaciones químicas y farmacológicas de los antibióticos β-lactámicos, así como la obtención de los mismos en las cantidades requeridas para satisfacer su demanda, se han resuelto con éxito mediante el desarrollo de métodos de síntesis parcial. Sin embargo, el desarrollo de estos métodos no fue posible sin la previa

optimización de determinados procesos de fermentación que permitieran la producción a gran escala de algunos de estos antibióticos para su empleo como precursores sintéticos de análogos con propiedades más interesantes. Por ejemplo, las denominadas *penicilinas biosintéticas* se obtienen de la fermentación de determinadas cepas de hongos del género *Penicillium* en presencia de los aminoácidos valina y cisteína (como precursores del sistema de β-lactama), de precursores de la cadena lateral y de nutrientes adecuados. Las limitaciones impuestas por los procesos enzimáticos de biosíntesis condicionan la naturaleza de la cadena lateral de este tipo de penicilinas. Así, únicamente es posible la incorporación de ácidos carboxílicos no sustituidos en posición **α** (RCH_2COOH), lo que restringe el rango de variabilidad estructural de las penicilinas así obtenidas (figura 15.5).

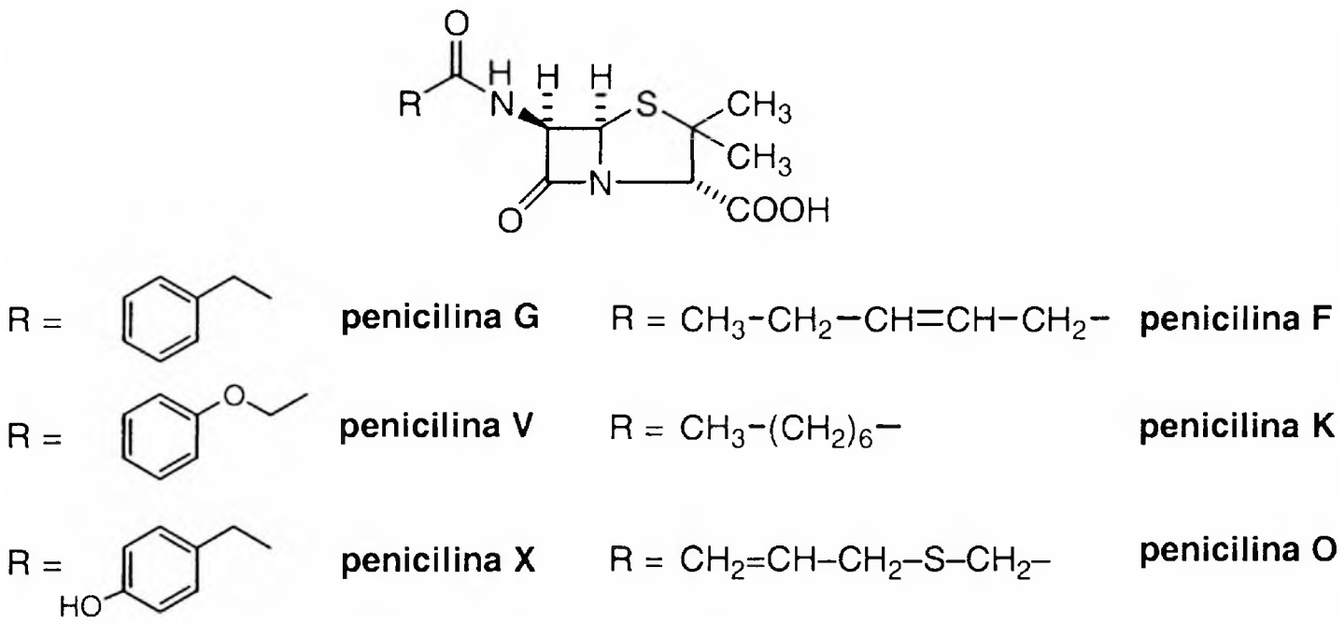


FIGURA 15.5. Penicilinas biosintéticas.

15.2.1. Síntesis parcial del ácido 6-aminopenicilánico (6-APA)

El interés de la síntesis parcial de penicilinas reside en la posibilidad de obtener análogos con mejores propiedades químicas y/o farmacológicas por modificación de la cadena lateral de amida de la posición 6. Para ello, se requiere la puesta a punto de métodos eficaces para la obtención del *ácido 6-aminopenicilánico* (6-APA), así como su acilación posterior con precursores adecuados de la cadena lateral.

Para la obtención del 6-APA se han descrito diversos procedimientos, entre los que destacan los basados en la *hidrólisis enzimática de la cadena lateral* de algunas penicilinas fácilmente accesibles por fermentación, como la bencilpenicilina (penicilina G) o la penicilina V. En efecto, la acción del enzima *penicilín acilasa* (no confundir con las β-lactamasas mencionadas en el apartado 15.1) sobre la bencilpenicilina conduce al ácido 6-aminopenicilánico, lo que constituye el método más importante para la obtención a gran escala de este valioso intermedio sintético (figura 15.6).

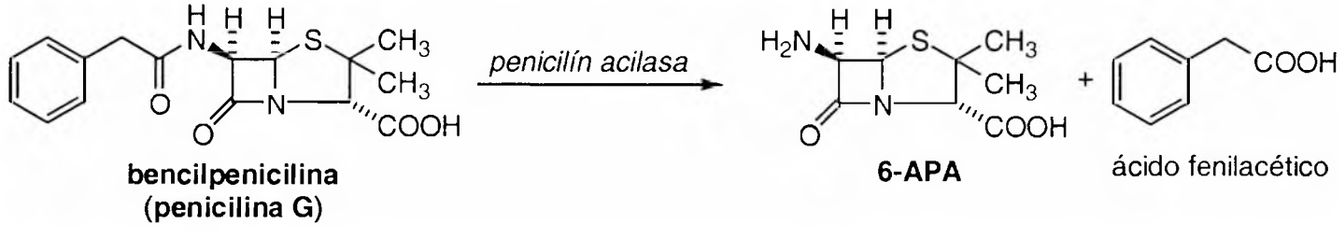


FIGURA 15.6. Obtención del 6-APA por hidrólisis enzimática de la bencilpenicil

Alternativamente, se ha desarrollado un método químico para la hidrólisis selectiva de la cadena lateral de la bencilpenicilina. Aunque el proceso consta de varias etapas, se

ha llegado a optimizar de modo que no se requiere el aislamiento de los intermedios, lo que permite la obtención del 6-APA con rendimientos globales aceptables (figura 15.7). El método requiere la protección inicial del ácido carboxílico como éster silícico, seguido de tratamiento con PCl_5 a -40 °C para dar el iminocloruro **A**. La adición posterior de *n*-butanol en frío da lugar al iminoéster **B** que, por adición de agua, conduce al 6-APA mediante una hidrólisis simultánea del éster silícico y del iminoéster.

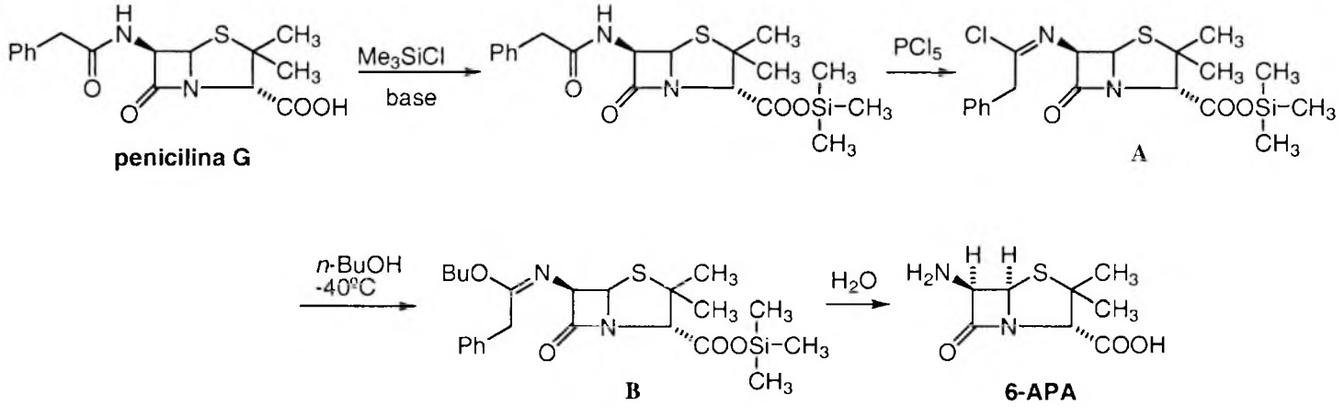


FIGURA 15.7. Hidrólisis química de la cadena lateral de la bencilpenicilina.

Es interesante destacar que el control de la temperatura es fundamental para que la transformación global tenga lugar con buenos rendimientos.

15.2.2. Síntesis parcial del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA)

A diferencia del 6-APA, no se conoce ningún método enzimático eficaz para la hidrólisis de la cadena lateral de la cefalosporína C, cuya obtención a escala industrial se lleva a cabo por fermentación a partir de cultivos de *Cephalosporeum acremonium.* Todos los métodos disponibles en la actualidad para la obtención del 7-ACA se basan en procesos químicos. Uno de ellos es el ya indicado en la figura 15.7 para la obtención del 6-APA. Este proceso se ha aplicado también con éxito en la hidrólisis de la cadena lateral de la cefalosporína C, lo que ha permitido la obtención del 7-ACA con buenos rendimientos. Además de este procedimiento, se ha optimizado uno específico para la cefalosporína C. Dicho método se basa en la diazotación con cloruro de nitrosilo (NOCI) del grupo **α**-amino del resto de **α**-aminoadipoilo de la cadena lateral de la cefalosporína C, seguido de desplazamiento intramolecular de la sal de diazonio intermedia por parte del grupo amida para dar la lactima **C** (figura 15.8). Es fundamental que este proceso se lleve a cabo en el seno de ácido fórmico como disolvente, ya que así se neutraliza el exceso de NOCI y se evita la formación de productos de descomposición de la β-lactama. Finalmente, la hidrólisis de **C** en condiciones neutras conduce al ácido 7-aminocefalosporáni-co (7-ACA).

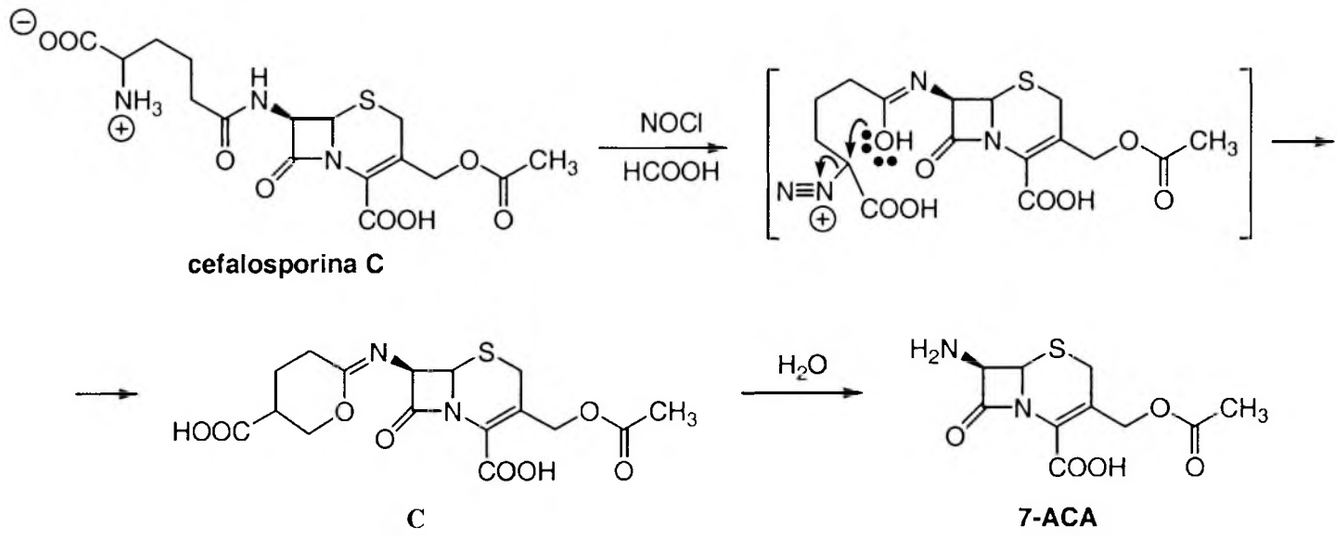


FIGURA 15.8. Hidrólisis química de la cadena lateral de α-aminoadipoilo en la cefalosporina C.

15.2.3. Síntesis parcial del ácido 7-amino-3-desacetoxicefalosporánico (7-ADCA)

El 7-ADCA y sus derivados constituyen importantes intermedios en la síntesis parcial de cefalosporinas. Inicialmente, la síntesis del 7-ADCA se llevó a cabo por hidrogenolisis del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), si bien con rendimientos moderados (figura 15.9).

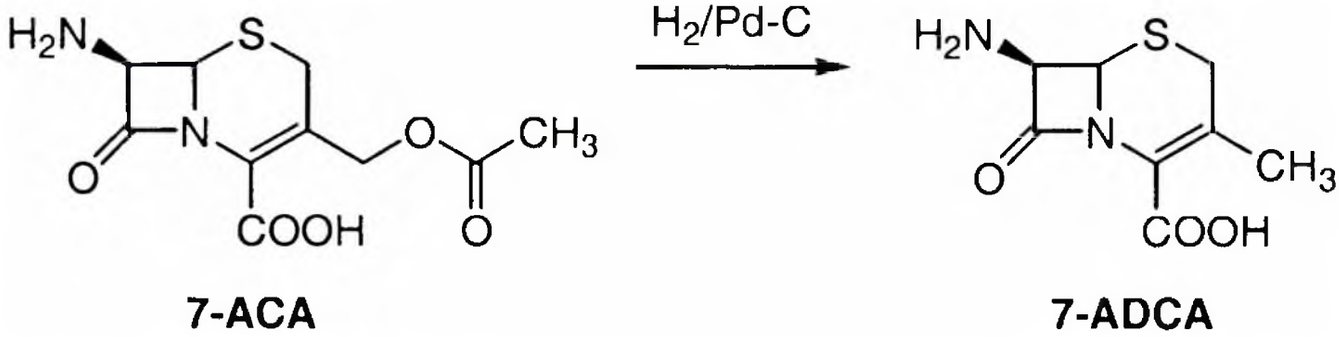


FIGURA 15.9. Síntesis del 7-ADCA por hidrogenolisis del 7-ACA.

En la actualidad, el 7-ADCA se obtiene de manera más conveniente a partir de la bencilpenicilina, por oxidación al correspondiente sulfóxido y *transposición de Pummerer modificada* (figura 15.10). De esta forma, el tratamiento del sulfóxido **D** con HBr en caliente proporciona el esqueleto de las cefalosporinas **E** que, por hidrólisis del éster silícico y de la cadena lateral de fenilacetamida (apartado 15.2.1), conduce al 7-ADCA.

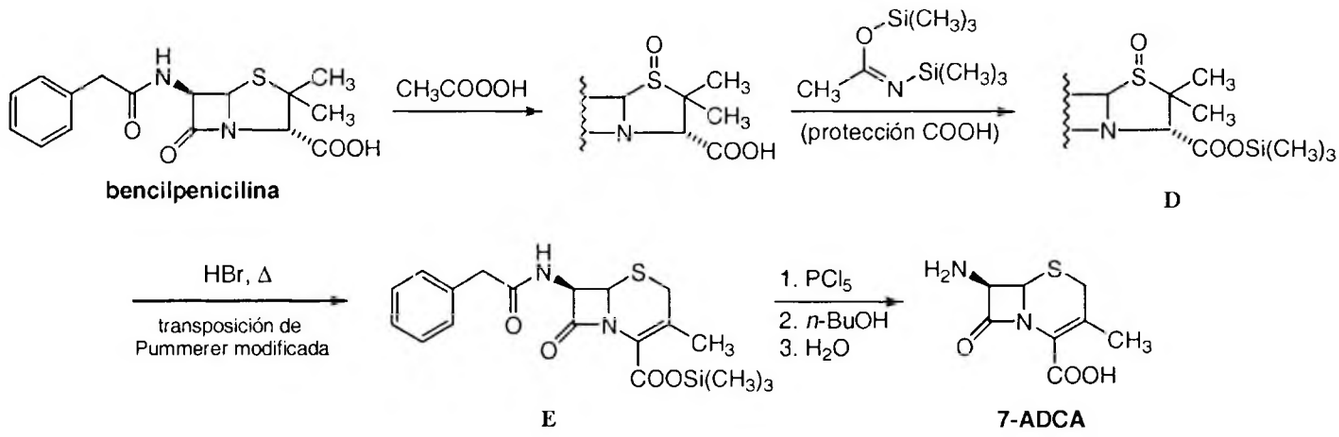


FIGURA 15.10. Síntesis del 7-ADCA a partir de la bencilpenicilina.

Desde un punto de vista mecanístico, conviene recordar que la transposiciónde Pummerer es una reacción característica de los sulfóxidos. Por tratamiento deéstos con **AC2O** se obtienen α-acetoxitioéteres, de acuerdo con el mecanismo quese indica en la figura 15.11.

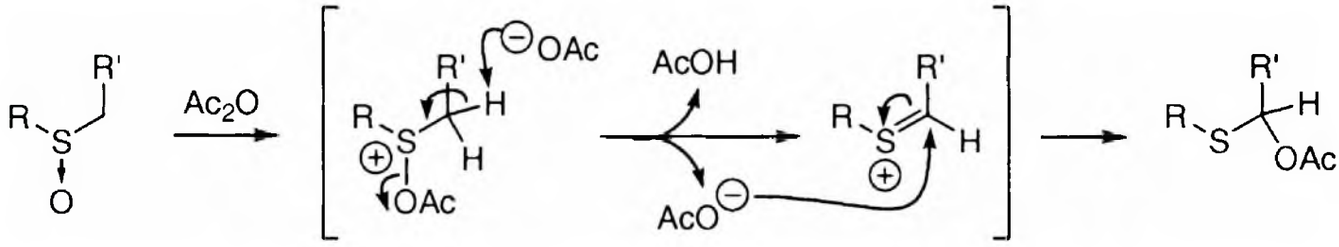
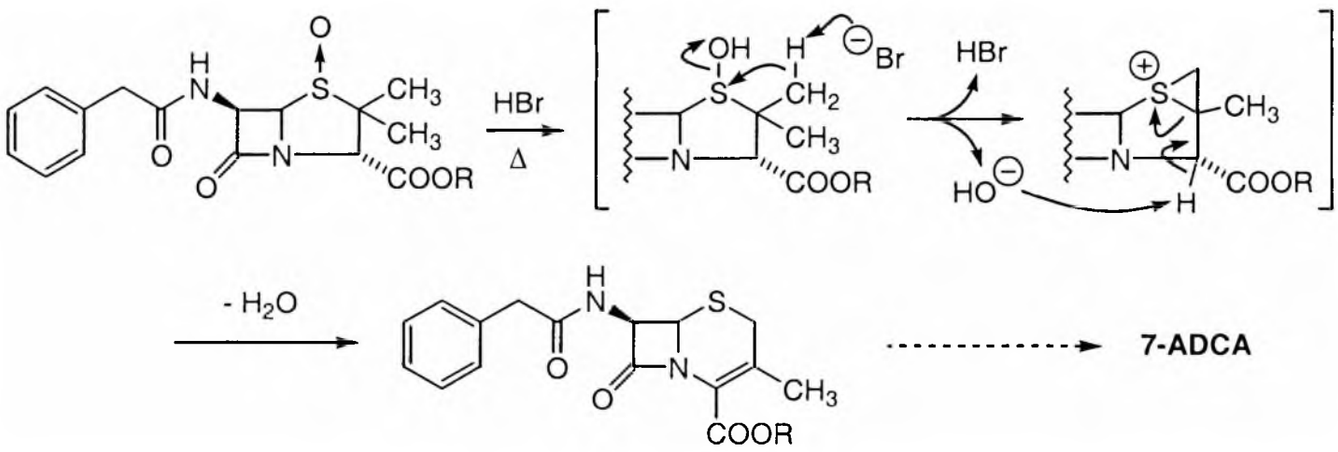


FIGURA 15.11. Mecanismo de la transposición de Pummerer de los sulfóxidos.

En el caso de la bencilpenicilina, esta reacción de transposición sigue un curso ligeramente distinto al esperado. Así, uno de los mecanismos propuestos para la misma implica que uno de los protones de los grupos *gem*-dimetilo de la posición 3 del sulfóxido resulta abstraído por la base (bromuro en este caso) para dar lugar a un ion sulfonio cíclico intermedio que evoluciona, por expansión de anillo, al sistema de la cefalosporina (figura 15.12).



FLGURA 15.12. Mecanismo de la transposición de Pummerer modificada a partir del S-óxidode la bencilpenicilina.

15.2.4. Modificación de la cadena lateral de amida en penicilinas y cefalosporinas

Desde un punto de vista industrial, la mayor parte de las síntesis de penicilinas y de cefalosporinas se llevan a cabo por acilación de los correspondientes ácidos 6-APA, 7-ACA y 7-ADCA, que se obtienen mediante los métodos descritos en los apartados anteriores. La labilidad del sistema de β-lactama hace necesario el empleo de condiciones de acilación muy suaves, equivalentes a las utilizadas en la síntesis de péptidos (véase el capítulo 16). Así, suelen emplearse directamente ácidos carboxílicos en presencia de un agente de acoplamiento (DCC o similares), así como cloruros de ácido, acilazidas o anhídridos en presencia de bases y a bajas temperaturas (figura 15.13).

Cuando el grupo acilo deriva de un **α**-aminoácido, debe protegerse el grupo amino presente en el agente acilante. Un ejemplo representativo se encuentra en la síntesis de la *ampicilina*, en el que el grupo acilo deriva de la D-fenilglicina, un amino ácido no natural que se obtiene por resolución del correspondiente aminoácido racémico de síntesis (figura 9.9; para un procedimiento alternativo para la síntesis de aminoácidos de la serie D, véase figura 11.18). Por otra parte, la facilidad de epimerización del centro estereogénico de la D-fenilglicina, incrementada por su naturaleza de **α**-aminoácido sobre una posición bencílica, representa una dificultad adicional en la síntesis de esta penicilina. En la práctica, la síntesis de la ampicilina se lleva a cabo de forma muy eficaz mediante la modificación desarrollada por Dane. De acuerdo con este método, el D-fenilglicinato de sodio se protege en el átomo de nitrógeno en forma de enamina (por reacción con el acetoacetato de etilo) y seactiva como agente acilante por formación de un anhídrido mixto (figura 15.14).

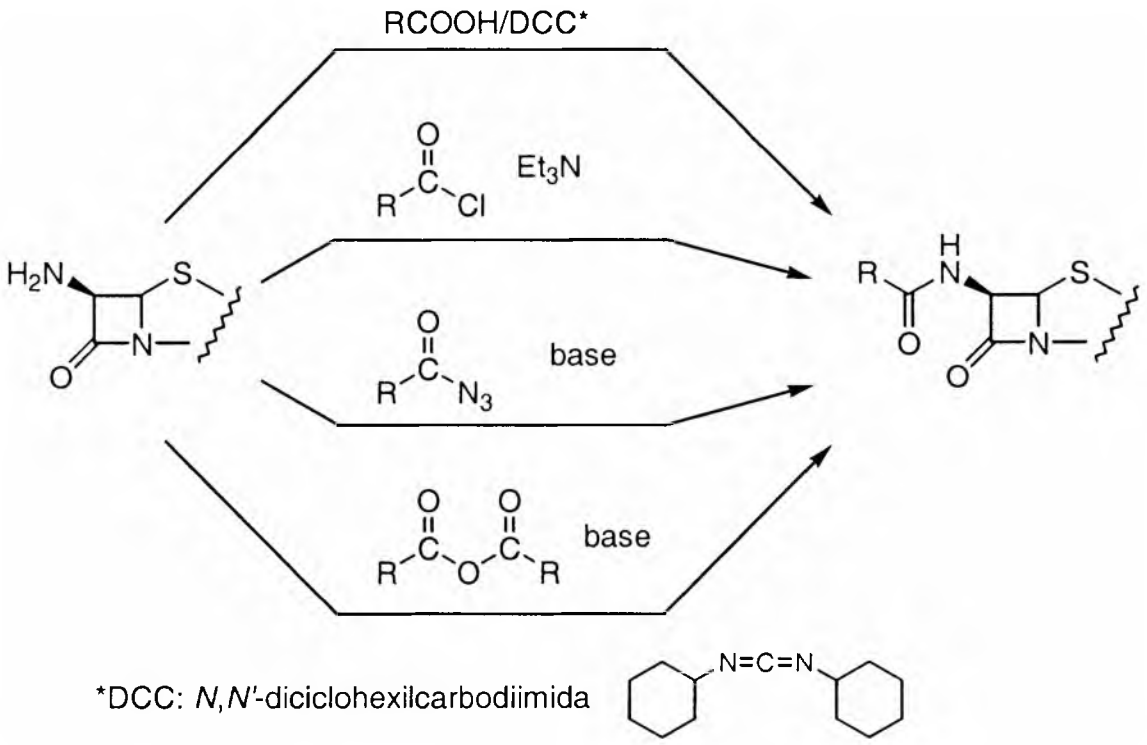


FIGURA 15.13. Algunos de los métodos químicos más frecuentes empleados para la acilación de la cadena lateral en penicilinas y cefalosporinas.

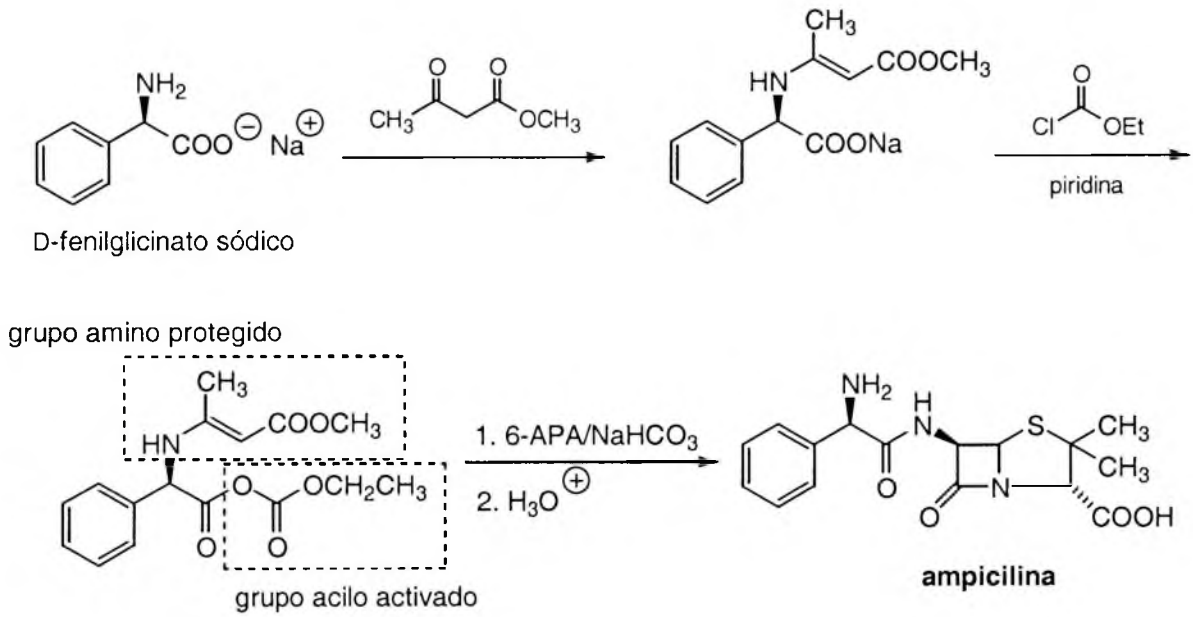


FIGURA 15.14. Síntesis de Dane de la ampicilina.

En ocasiones, se requiere la protección del grupo carboxilato de la posición 2 en los derivados del 6-ACA como etapa previa a la acilación. El grupo protector más común es el trimetilsililo, que puede introducirse mediante los métodos que se indican en la figura 15.15.

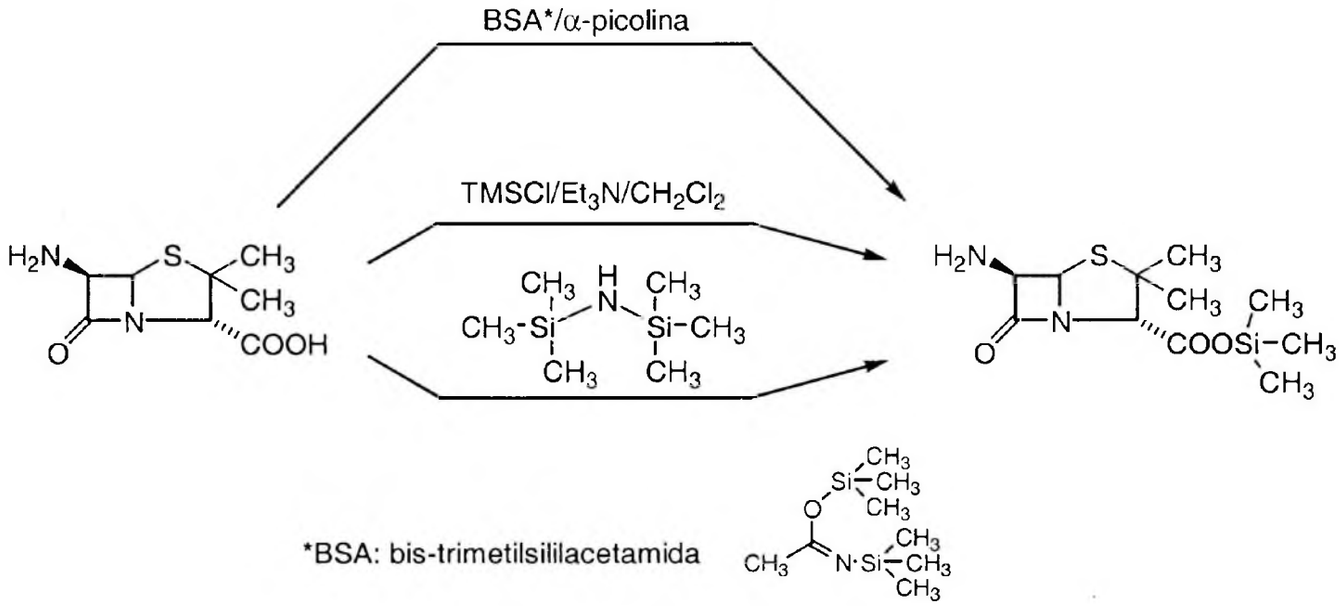


FIGURA 15.15. Reactivos empleados para la protección del grupo carboxilatode la posición 2 en el 6-ACA.

Recientemente, se han puesto a punto métodos enzimáticos para la acilación del 6-APA y del 7-ACA. Los más interesantes son los que emplean la *penicilina G aci-lasa* de *E. Coli*. Este enzima es fácilmente accesible y ha demostrado ser un buen agente acilante en condiciones de reacción adecuadas. Por otra parte, el proceso se ha optimizado por inmovilización del enzima sobre un soporte sólido y modificaciones del mismo por mutagénesis dirigidas, lo que permite en la actualidad su empleo en la producción industrial de *ampicilina, amoxicilina* y *cefalexina*, entre otros antibióticos β-lactámicos.

15.2.5. Modificación de la posición 3 de las cefalosporinas

El carácter alílico del grupo acetoximetilo de la posición 3 de las cefalosporinas permite la introducción de otros grupos funcionales mediante reacciones de sustitución nucleófila. Uno de los más habituales es una sal de piridinio, que puede introducirse directamente por reacción con piridina a pH ligeramente ácido. Aunque la piridina no es un nucleófilo demasiado potente, el desplazamiento del grupo acetato se ve favorecido por la estabilidad del carbocatión intermedio. La síntesis de la *cefaloridina* a partir de la *cefalotina* es ilustrativa de este proceso (figura 15.16).

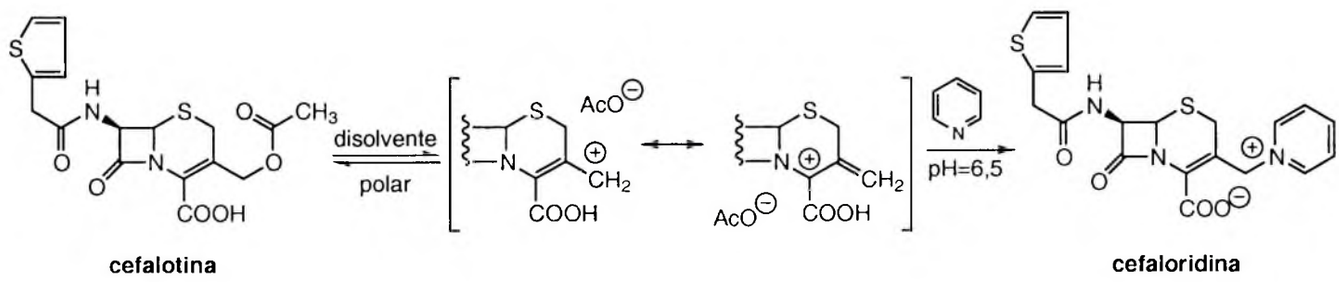


FIGURA 15.16. Introducción de una sal de piridinio en posición 3 de las cefalosporinas.

Otro tipo de sustituyentes muy habituales son los derivados de arilmercaptanos, en los que se aprovecha el carácter nucleófilo del grupo tiol, especialmente notable en medio básico. A modo de ejemplo, en la figura 15.17 se indica la síntesis de la *cefmenoxima* a partir de la *cefotaxima.*

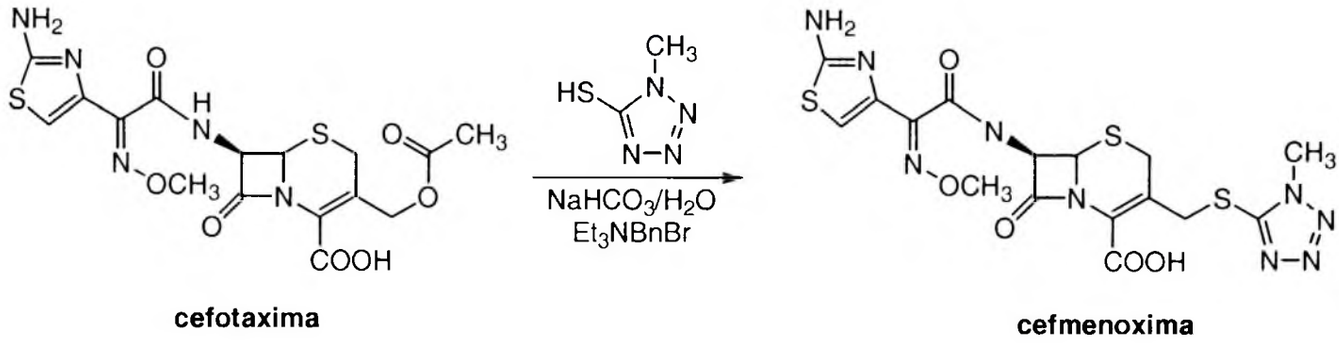


FIGURA 15.17. Introducción de orilmercapturos en posición 3 de las cefalosporinas.

Por último, el cambio del grupo acetato por un xantato en las cefalosporinas permite algunas variaciones estructurales alternativas, entre las que se destacan las que conducen a derivados del *3-cefemo* o del *3-clorocefemo* (figura 15.18).

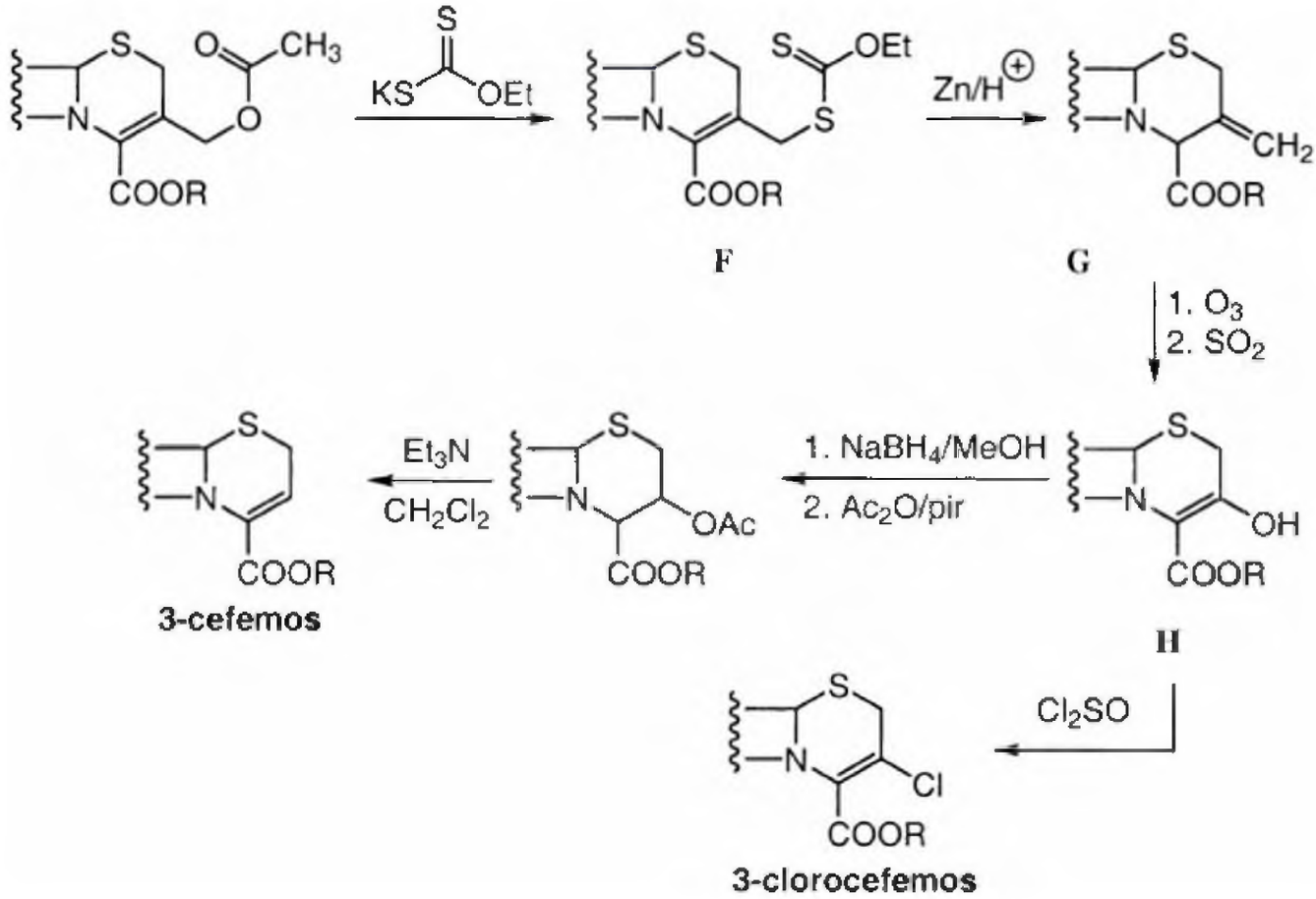


FIGURA 15.18. Obtención de derivados del 3-cefemo y del 3-clorocefemo.

La reducción del xantato **F** conduce al 3-metilencefamo **G** que, por ozonolisis reductora, conduce al 3-hidroxi-3-cefemo **H**, intermedio clave para la obtención de los derivados deseados.

15.2.6. Derivados de la 7α-metoxicefalospoñna

El descubrimiento de la *cefamicina* C, en 1971, a partir de cultivos de *Streptomyces clavuligerus,* y su mayor resistencia frente a las β-lactamasas impulsaron el desarrollo de otros derivados del cefamo sustituidos en posición 7**α** con un grupo metoxilo (figura 15.19).

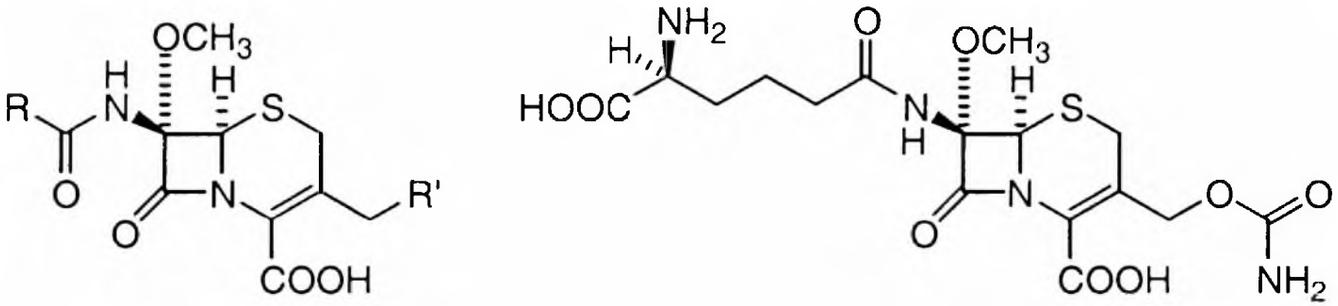


FIGURA 15.19. Estructura general de las cefamicinas y de la cefamicina C.

Aunque, aparentemente, la introducción de un grupo metoxilo en 7**α** puede parecer un proceso complejo, en la práctica se lleva a cabo eficientemente por tratamiento a baja temperatura de un 7-acilamino-3-cefemo con hipoclorito de *terc*butilo seguido de metóxido de litio (figura 15.20).

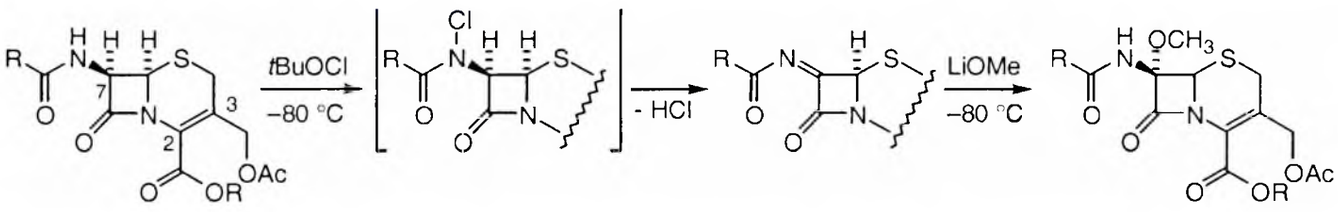


FIGURA 15.20. Introducción de un grupo metoxilo en posición 7**α** de las cefalosporinas.

El proceso se inicia con la formación de una acilimina intermedia sobre la que tiene lugar el ataque del ion metóxido por la cara **α**, menos impedida. Es interesante destacar que no se observa cloración ni isomerización del doble enlace C2-C3 en estas condiciones. Por otra parte, aunque el átomo de azufre de las penicilinas es más propenso a la oxidación por el hipoclorito de *terc*-butilo y el sistema de β-lactama es más lábil que en las cefalosporinas, esta secuencia permite obtener también las correspondientes 6**α**-metoxipenicilinas con rendimientos comparables.

15.3. Nuevos antibióticos β-lactámicos

Los *penemos*, las *nocardicinas* y las *monobactamas* son algunas de las familias más representativas de los nuevos antibióticos β-lactámicos, cuyos análogos se inspiran en productos naturales como la *tienamicina* y la *nocardicina A* (figura 15.21).

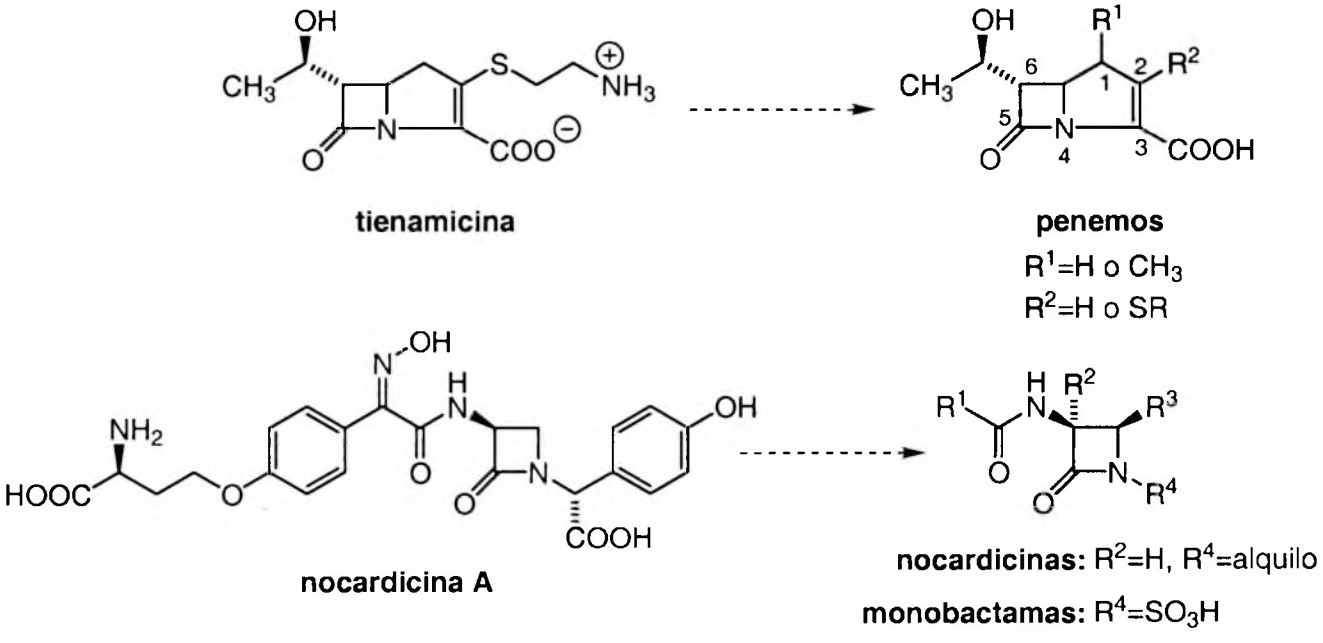


FIGURA 15.21. Nuevos antibióticos β-lactámicos.

Estas familias de antibióticos suelen prepararse por síntesis total a partir de precursores enantioméricamente puros que se obtienen por modificación estructural de derivados de la reserva quiral o bien mediante el empleo de procesos enantioselectivos. En la estructura de los penemos, es destacable la configuración del carbono 6, contraria a la de los restantes antibióticos β-lactámicos. Sintéticamente, proceden de la **α**-acetoxiazetidinona **I**, para la que se indican esquemáticamente dos procedimientos de obtención basados en procesos de catálisis enantioselectiva (figura 15.22).

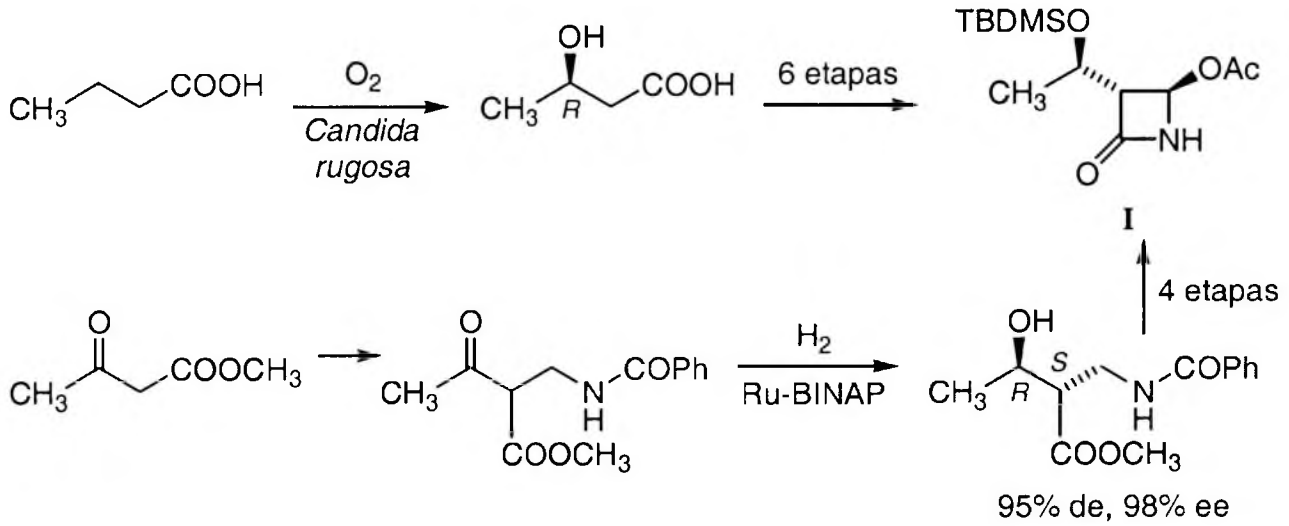


FIGURA 15.22. Síntesis enantioselectivos de la α-acetoxiazetidinona I.

La **α**-acetoxiazetidinona **I** es una sal de iminio latente cuya reactividad puede aprovecharse en la síntesis de penemos para la formación de un enlace C-C, con o sin introducción simultánea de un grupo metilo en CI (figura 15.23).

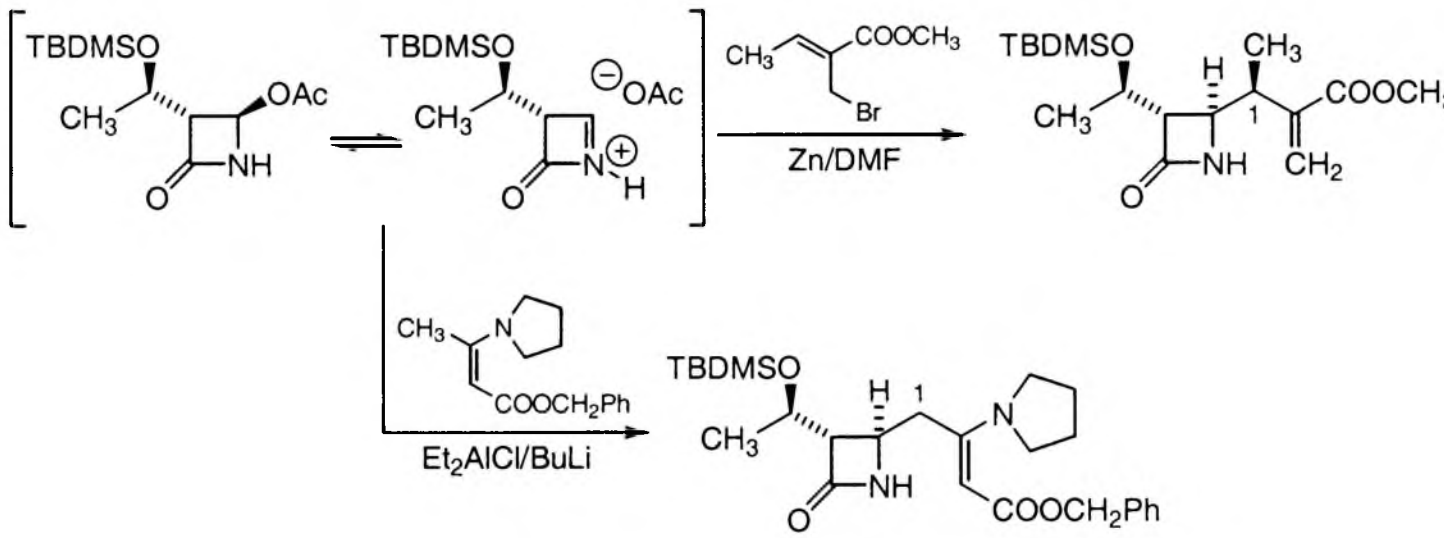


FIGURA 15.23. Reactividad de la α-acetoxiazetidinona I en la síntesis de precursores de penemos.

Por otra parte, la formación del enlace C3-N se suele llevar a cabo de acuerdo con dos estrategias alternativas. Una de ellas consiste en la inserción de un carbeno, resultante de la descomposición de un α-cetodiazoacetato adecuado. Alternativamente, la síntesis del núcleo del penemo puede plantearse a partir de una reacción de Wittig en la que el iluro se ha formado sobre la cadena lateral de *N*-acilo (figura 15.24).

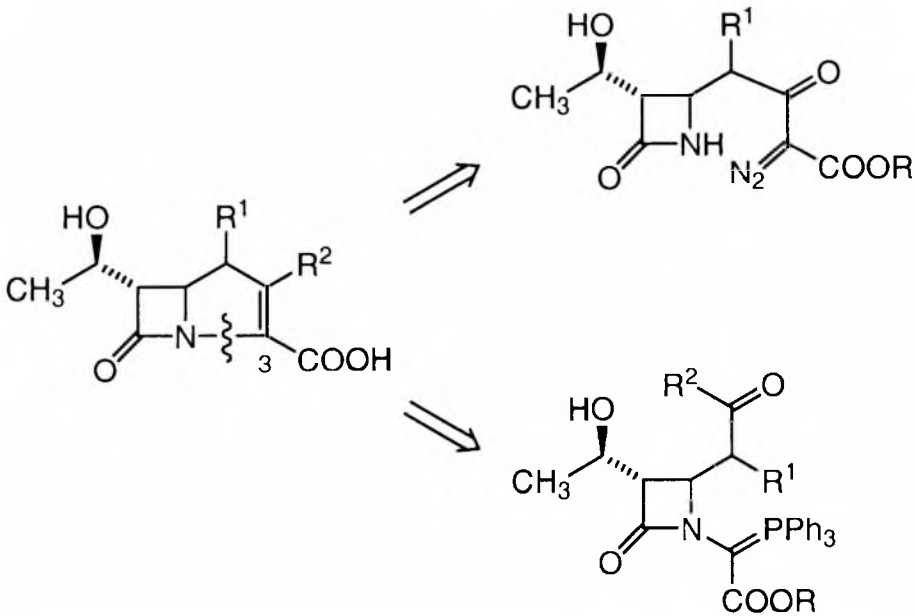


FIGURA 15.24. Métodos generales para la síntesis de penemos.

Como se ha indicado anteriormente, las nocardicinas y las monobactamas también se obtienen por síntesis total. Una de las etapas clave es la formación del sistema de β-lactama, que se realiza generalmente a partir de α-aminoácidos adecuadamente funcionalizados. Así, por ejemplo, la síntesis del *aztreonam* se lleva a cabo a partir del hidrocloruro del éster metílico de la L-treonina, como se indica en la figura 15.25.

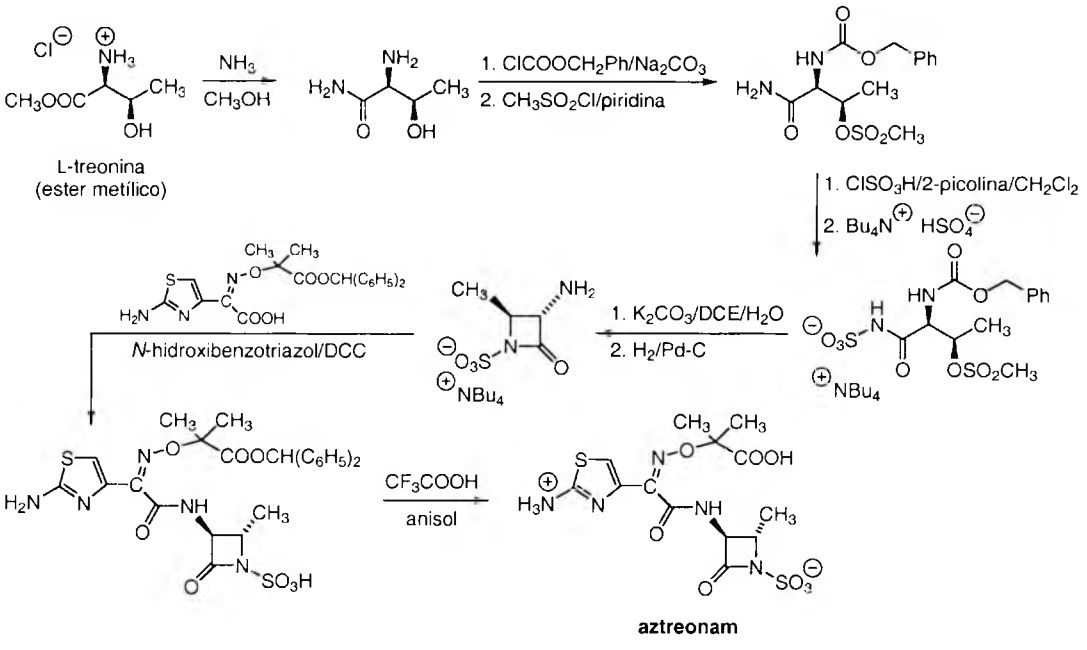


FIGURA 15.25. Síntesis del aztreonam.

16
Péptidos y peptidomiméticos

Los péptidos constituyen un grupo muy importante de productos naturales de gran relevancia biológica. Desde un punto de vista estructural, los péptidos están formados por la unión de varios **α**-aminoácidos y presentan como característica común el denominado *enlace peptídico*, un tipo particular de enlace amida que resulta de la condensación entre un grupo amino de un aminoácido y el grupo carboxilo de otro. Estos enlaces peptídicos están unidos entre sí por las cadenas laterales (–CHR^n–) de los α-aminoácidos que forman el péptido. Como corresponde a un enlace de este tipo, la deslocalización por resonancia del par de electrones del átomo de nitrógeno con el grupo carbonilo requiere la coplanaridad entre los orbitales *p* de los átomos de N, C y O (figura 16.1).

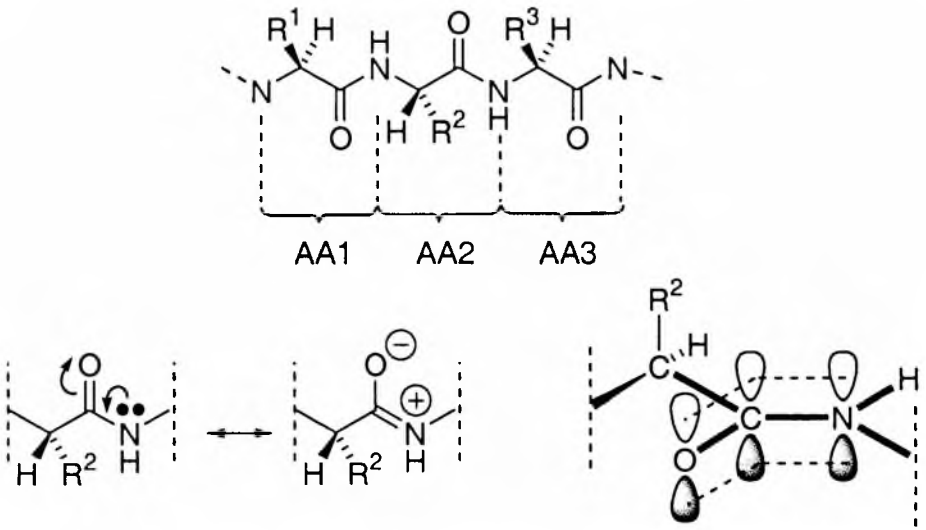


FIGURA 16.1. Estructura del enlace peptídico; AA representan aminoácidos.

Las *proteínas* son péptidos de elevado peso molecular cuya importancia en los seres vivos es fundamental, tanto por sus funciones de tipo estructural por formar parte de las membranas celulares como de regulación. En este contexto, los enzimas solubles y los receptores de membrana son dos ejemplos de proteínas con funciones de regulación celular que suelen constituirse en dianas terapéuticas.

Algunos productos naturales de tipo peptídico o estructuralmente relacionados con los péptidos se emplean terapéuticamente como antibióticos. La *gramicidina S*, la *valinomicina* y, muy especialmente, los *antibióticos β-lactámicos* (véase el capítulo 15), son ejemplos de este tipo. En el organismo de los mamíferos se han identificado asimismo compuestos de naturaleza peptídica con acciones fisiológicas determinadas. Así, la *oxitocina* es un nonapéptido producido por la glándula pituitaria, cuya acción hormonal se traduce en la inducción de la contracción uterina. Otros ejemplos de péptidos con acción hormonal son la *gastrina*, que estimula la liberación de HCl en el estómago, la *angiotensina II*, un octapéptido que da lugar a un aumento de la presión sanguínea y ciertas hormonas producidas en el hipo-tálamo que controlan a su vez la liberación de otras hormonas, como es el caso de la hormona estimulante de la tiroides o la hormona liberadora de la hormona lutei-nizante (LH-RH). Por último, otro grupo muy importante de péptidos endógenos es el relacionado con los neurotransmisores. Las *encefalinas* y las *endorfinas* pertenecen a este grupo y han permitido el estudio e identificación de los receptores opioides en el sistema nervioso central (figura 16.2).

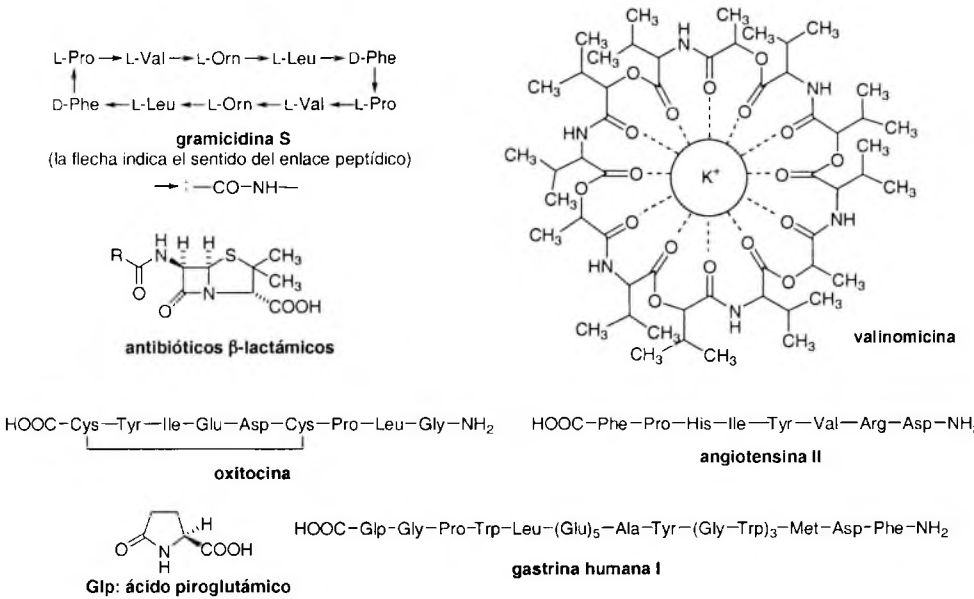
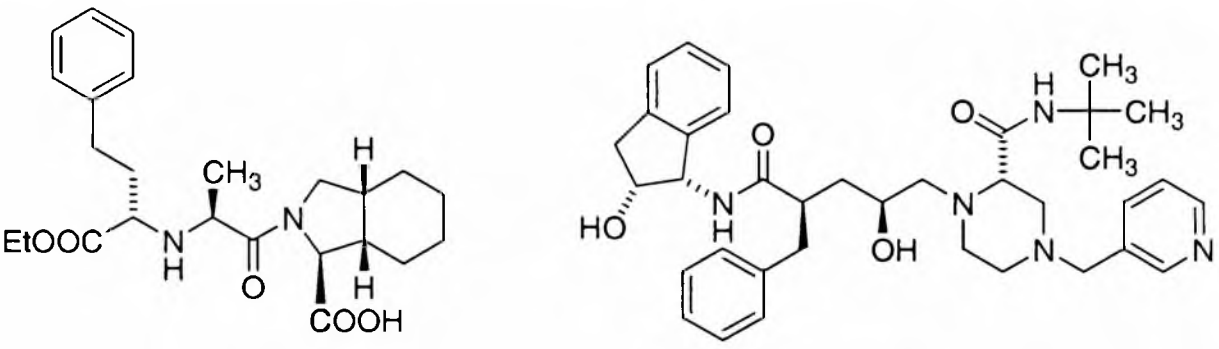


FIGURA 16.2. Péptidos naturales con funciones fisiológicas.

A pesar de la gran cantidad de acciones fisiológicas atribuidas a los péptidos, existen relativamente pocos fármacos de naturaleza peptídica. Las razones, aunque diversas, hay que buscarlas principalmente en su inestabilidad frente a los procesos de proteolisis intestinal, lo que impide el empleo de formas de administración oral, así como en su rápido metabolismo y en las propiedades antigénicas de muchos de ellos. Sin embargo, debido a sus múltiples funciones celulares, los péptidos y las proteínas constituyen excelentes cabezas de serie para el diseño de análogos con propiedades agonistas o antagonistas de la molécula original. Muchos de estos análogos se engloban bajo el término genérico de *peptidomiméticos*, entendiendo como tales todos aquellos compuestos de naturaleza no peptídica capaces de mimetizar o de antagonizar las acciones biológicas del péptido natural del que proceden por farmacomodulación. Los peptidomiméticos han adquirido durante los últimos años gran relevancia desde un punto de vista terapéutico. A modo de ejemplo, basta mencionar los inhibidores del ECA, empleados como antihiper-tensivos, y los antivíricos inhibidores de la proteasa del VIH como ejemplos de familias de fármacos inspiradas en los péptidos pero carentes de gran parte de los inconvenientes asociados a éstos (figura 16.3).



ramiprilo
(inh. ECA)

indinavir
(inh. proteasa VIH)

FIGURA 16.3. Algunos ejemplos de fármacos peptidomiméticos.

Desde un punto de vista sintético, la síntesis de péptidos constituye un marco excepcional para poner de manifiesto la importancia de la química de los grupos protectores en síntesis orgánica. Por otra parte, dado que los péptidos se forman por el ensamblaje de unidades quirales como los aminoácidos, la necesidad de preservar la quiralidad de dichas unidades en el péptido final ha impulsado el desarrollo de una metodología sintética propia de este campo que, no obstante, ha encontrado aplicación en otros campos relacionados con la síntesis de compuestos enantioméricamente puros. Por último, el desarrollo de métodos en fase sólida para la síntesis de péptidos y de proteínas ha permitido la aplicación de esta metodología a la síntesis de otros tipos de moléculas, lo que constituye uno de los pilares actuales de la química combinatoria (véase el capítulo 7).

16.1. Estrategias generales en la síntesis de péptidos

Como ya se ha indicado, los péptidos son el resultado de la formación de un enlace amida entre el grupo amino de un **α**-aminoácido y el grupo carboxilo de otro, lo que constituye un enlace peptídico. A pesar de la aparente simplicidad de esta transformación, los problemas asociados con la síntesis de péptidos son diversos y pueden resumirse en los siguientes puntos:

A) Reactividad de los α-aminoácidos

Los **α**-aminoácidos son especies anfóteras (*zwitteriónicas*) en las que, en medio neutro, el grupo amino se encuentra protonado por el propio grupo carboxilo presente en la molécula. En consecuencia, tanto el carácter nucleófilo del grupo amino como el carácter electrófilo del grupo carbonilo están sensiblemente reducidos. Una manera de

solventar este problema es la elección de *grupos protectores* o *activadores* para ambos tipos de grupos funcionales. Asimismo, mediante la elección adecuada de dichos grupos y su posterior desprotección selectiva, se podrá controlar tanto el *sentido* del enlace peptídico resultante como el *de elongación* del dipépti-do inicialmente formado (figura 16.4).

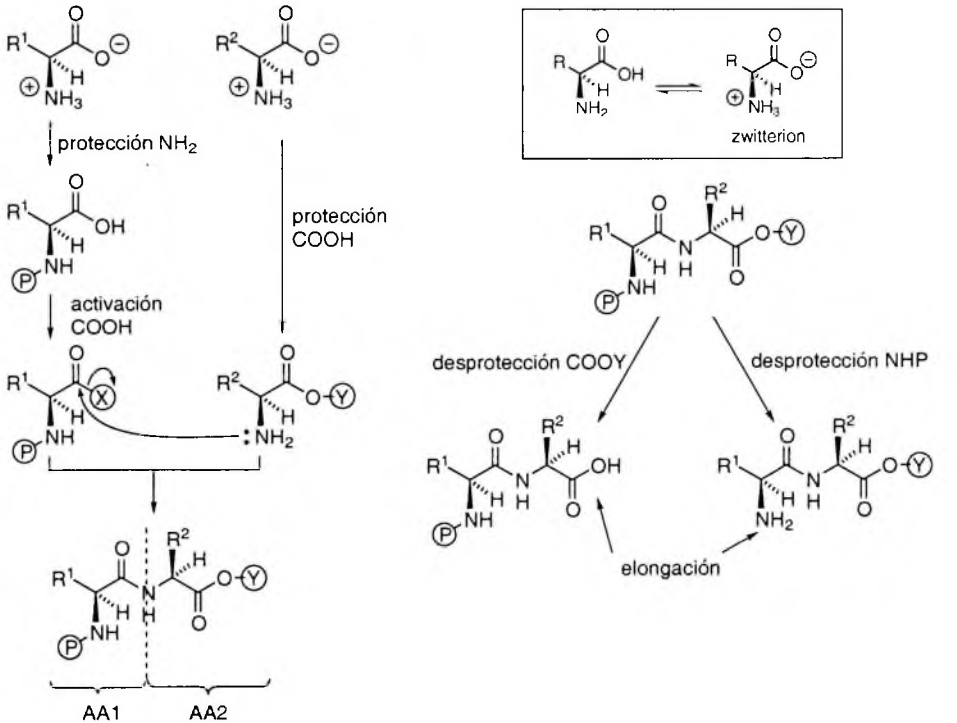


FIGURA 16.4. Reactividad de los a-aminoácidos y direccionalidad en la formación

B) Integridad configuracional

A excepción de la glicina, los **α**-aminoácidos naturales que forman parte de los péptidos son compuestos quirales que presentan un centro estereogénico de configuración determinada. Puesto que dicho centro se encuentra sobre un carbono epimerizable por su posición en α respecto a los grupos amino y carboxilo, la quiralidad de la molécula podrá verse afectada tanto por las *condiciones de reacción* utilizadas como por la *naturaleza de los grupos protectores o activadores presentes sobre el aminoácido*. Así, en la medida en que dichos grupos contribuyan a la desestabilización del enolato intermedio requerido para la epimerización del centro estereogénico, la integridad configuracional del aminoácido estará protegida (figura 16.5).

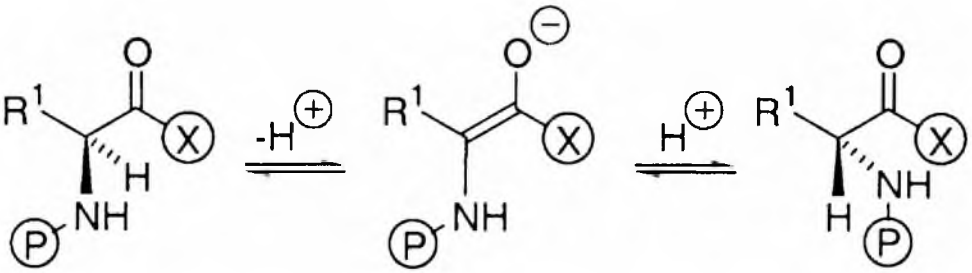


FIGURA 16.5. Epimerización de a-aminoácidos.

C) Eficacia en la formación del enlace peptídico

La eficacia en la formación del enlace peptídico es un problema que adquiere una especial relevancia en la síntesis de péptidos de tamaño medio (a partir de 10 aminoácidos) o superior. Como en cualquier síntesis lineal, el rendimiento global de la secuencia sintética disminuye drásticamente con el número de etapas (véase el capítulo 1). En nuestro ejemplo, la formación de un decapéptido requiere la síntesis consecutiva de nueve enlaces peptídicos. Si se supone un rendimiento medio del 98% en cada una de las condensaciones, el rendimiento global sería del orden del 83%. Con 15 aminoácidos (14 enlaces peptídicos), el rendimiento sería ya del 74%, mientras que con 20 aminoácidos el rendimiento global sería sólo del 68%. Estas simples consideraciones ponen en evidencia la importancia de la elección de una estrategia sintética eficaz en el planteamiento de una síntesis de péptidos. Si bien una primera opción es el diseño de síntesis convergentes (veáse capítulo 1), el desarrollo de la síntesis de péptidos ha permitido la optimización de nuevos métodos sintéticos para la formación de enlaces peptídicos con rendimientos prácticamente cuantitativos y con total control de la quiralidad. En este contexto, se enmarcan los denominados *agentes de acoplamiento* para la formación de enlaces peptídicos, así como los métodos de *síntesis en fase sólida*, como se estudiará más adelante.

16.2. Grupos protectores

La formación de un enlace peptídico entre dos aminoácidos requiere la protección de *todos* los grupos funcionales presentes en cada uno de los aminoácidos *excepto* los grupos amino y carboxilo implicados en la formación del enlace peptídico. Para ilustrar la importancia de los grupos protectores en este tipo de química, basta considerar la reactividad que cabría esperar de la condensación entre la glicina (Gly) y la lisina (Lys) si se intentara la formación del dipéptido Gly-Lys empleando métodos químicos convencionales en ausencia de grupos protectores (figura 16.6). Así, la primera dificultad

se encontraría al intentar la activación del grupo carboxilo de Gly en forma del correspondiente cloruro de ácido. La condensación de dos moléculas del cloruro de 2-aminoacilo **A** proporcionaría la dice-topiperacina **B**, junto con polímeros de Gly, como productos mayoritarios de la reacción. Además, la condensación de **A** con Lys podría conducir, junto con el dipéptido Gly-Lys deseado, al dipéptido **C** resultante de la formación de un enlace peptídico entre el cloruro **A** y el grupo amino de la cadena lateral de Lys, así como a diversos productos poliméricos como resultado de nuevas reacciones de acilación incontroladas. Queda claro, por tanto, que la síntesis de péptidos es inviable si no se recurre al empleo de grupos protectores adecuados.

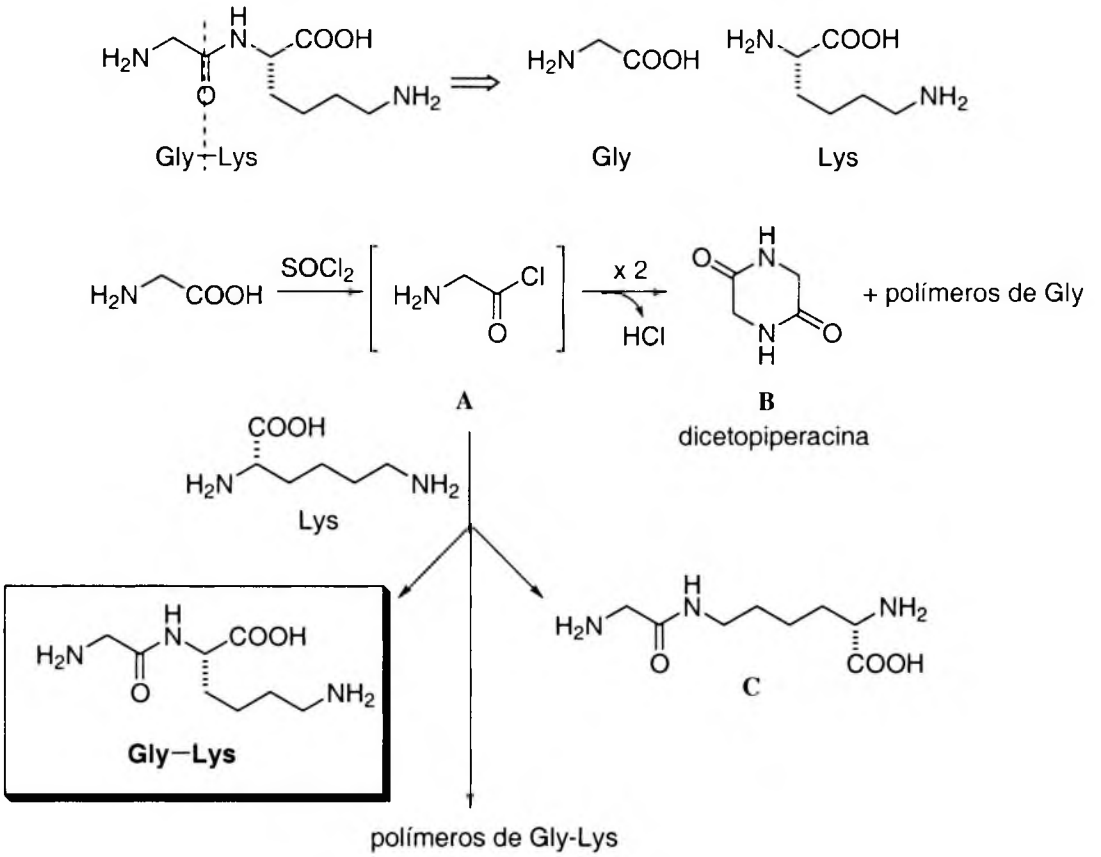


FIGURA 16.6. Productos de reacción en la formación del dipéptido Gly-Lys en ausencia de grupos protectores.

16.2.1. Protección del grupo amino

La protección del grupo amino es esencial para enmascarar su carácter nucleófilo. La manera más simple para llevar a cabo esta protección es la conversión del grupo amino en amida por reacción con un cloruro de ácido o un anhídrido. Sin embargo, esta aproximación no es aplicable en síntesis de péptidos por varias razones. En primer lugar, los grupos *N*-acilo de un α-aminoácido activado pueden dar lugar a la formación de *azalactonas*. Si bien la formación de estos intermedios no impediría la posterior reacción con un segundo aminoácido, el principal problema que presentan las azalactonas es la posibilidad de epimerización en Cα a través del correspondiente tautómero enólico (figura 16.7).

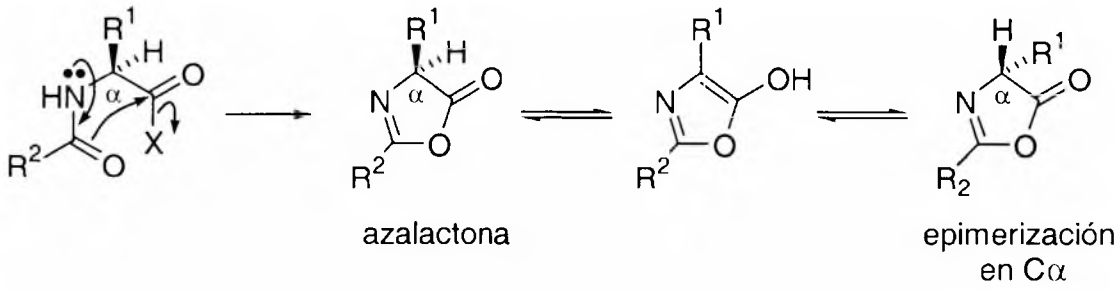


FIGURA 16.7. Mecanismo de formación y epimerización de azalactonas a partir de Nacilaminoácidos activados.

Otro problema asociado con el empleo de amidas como grupos protectores de α-aminoácidos es el relacionado con las condiciones de desprotección requeridas en las etapas finales de la síntesis. Hay que tener presente que el enlace peptídico es un tipo particular de enlace amida, por lo que, a priori, no sería fácil la desprotección *selectiva* de un grupo *N*-acilo en presencia de uno o varios enlaces peptídicos.

En la práctica, los grupos protectores más eficaces para el grupo amino en síntesis de péptidos son los *carbamatos* (véase el capítulo 2), formados por reacción entre un α-aminoácido y un cloroformiato (figura 16.8).

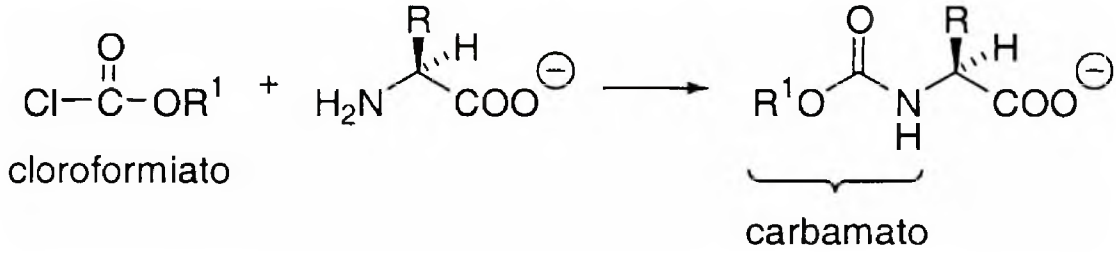


FIGURA 16.8. Formación de carbamatos a partir de α-aminoácidos.

Si bien la formación de azalactonas no suele observarse a partir de carbamatos, el interés de los mismos como grupos protectores en síntesis de péptidos radica, fundamentalmente, en la posibilidad de utilizar distintas condiciones de desprotección (básica, neutra o ácida) en función de la naturaleza del grupo R1 del carbamato. En la figura 16.9 se indican algunos de los carbamatos que se emplean más habitualmente como protectores del grupo amino en síntesis de péptidos, así como sus condiciones más usuales de desprotección.

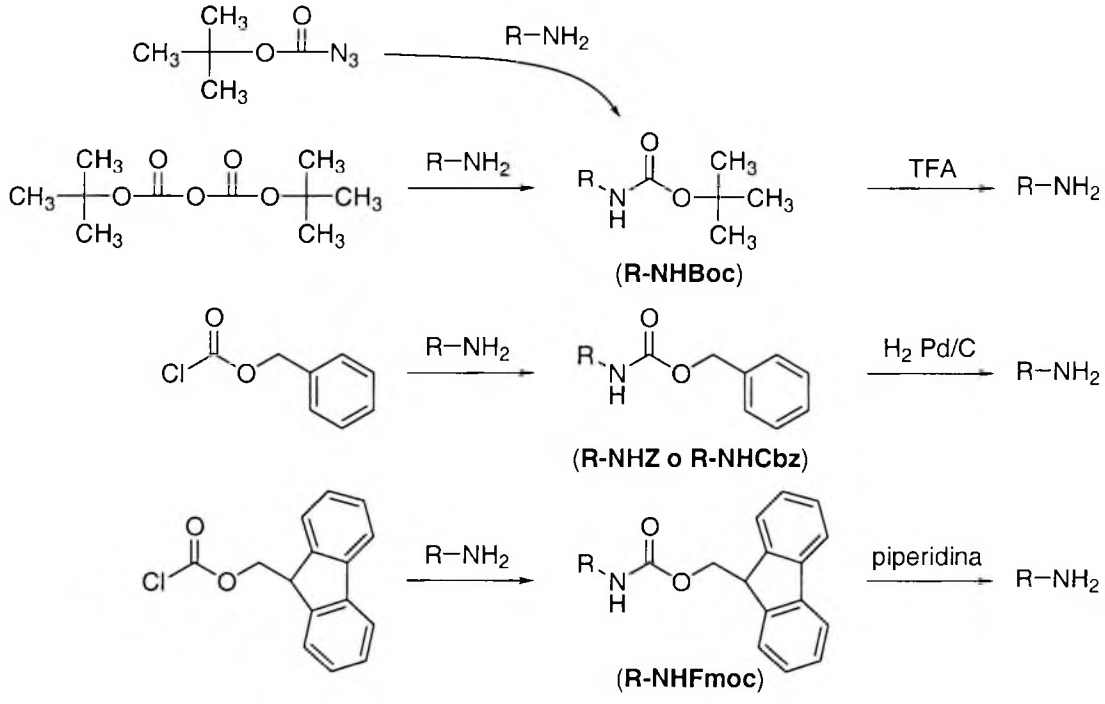


FIGURA 16.9. Carbamatos como protectores del grupo amino en síntesis de péptidos.

La protección del grupo amino con un grupo *t*-butoxicarbonilo (abreviado habitualmente como "Boc") se lleva a cabo a partir del correspondiente anhídrido o de la acilazida, ya que el cloroformiato es inestable. El grupo Boc se desprotege habitualmente con ácido trifluoroacético (TFA) en medio orgánico en frío o en presencia de resinas de intercambio iónico ácidas. En estas condiciones, el grupo Boc origina el carbocatión *t*-butilo y un ácido carbámico. El carbocatión evoluciona por pérdida de un protón a isobuteno, mientras que la descomposición del ácido carbámico intermedio conduce al grupo amino por pérdida de CO2 (figura 16.10).

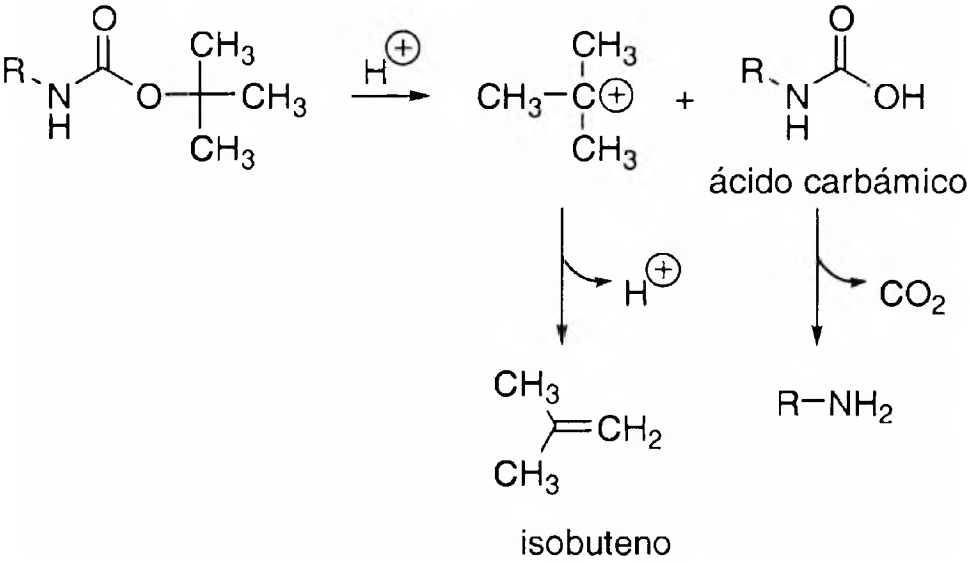


FIGURA 16.10. Mecanismo de desprotección del grupo Boc en medio ácido.

La protección del grupo amino con un grupo benciloxicarbonilo (abreviado como CBz o Z) se lleva a cabo con cloroformiato de bencilo en medio básico. La singularidad de este grupo protector reside en la posibilidad de desprotección por hidrogenación catalítica con Pd-C a presión y temperatura ambiente. Alternativamente, es posible la desprotección en presencia de Na en NH3 líquido. Este método suele ser el de elección cuando el péptido contiene metionina, ya que el enlace C-S es sensible a las condiciones de hidrogenolisis.

Un procedimiento más moderno consiste en la protección con el grupo fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Su introducción se lleva a cabo a partir del correspondiente cloroformiato en medio básico. La peculiaridad de este grupo protector se encuentra en las condiciones de desprotección, que emplean una disolución al 20% de piperidina en DMF para dar el grupo amino libre y dibenzofulveno. Este último polimeriza o reacciona con piperidina para dar subproductos insolubles en agua. El mecanismo de desprotección del grupo Fmoc con piperidina puede explicarse a través de un mecanismo E1CB a partir de un carbanión intermedio de naturaleza aromática (figura 16.11). Otra de las ventajas del grupo Fmoc es su elevada absorción de aproximadamente 280 nm, lo que permite su empleo como grupo cromóforo en HPLC y otras técnicas analíticas basadas en la absorción UV.

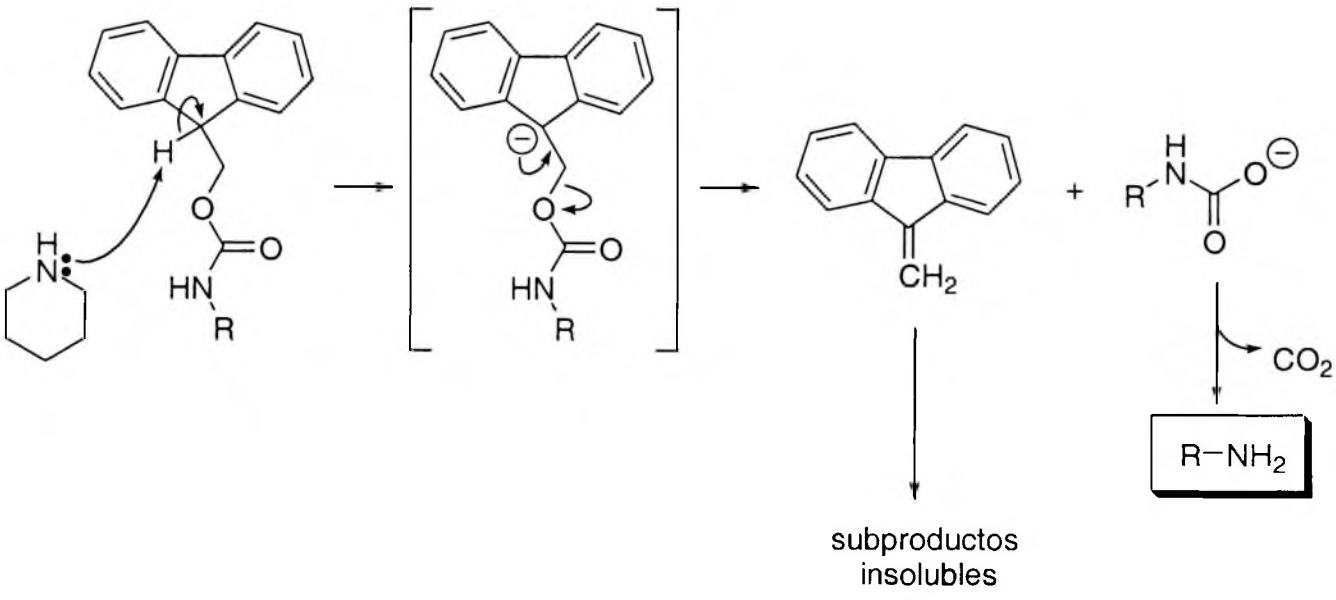


FIGURA 16.11. Desprotección del grupo Fmoc en presencia de piperidina.

Además de los carbamatos, pueden emplearse otros protectores del grupo amino. Destacaremos solamente el grupo *tosilo* y el grupo *trifilo*, cuyas condiciones de formación y desprotección se indican en la figura 16.12.

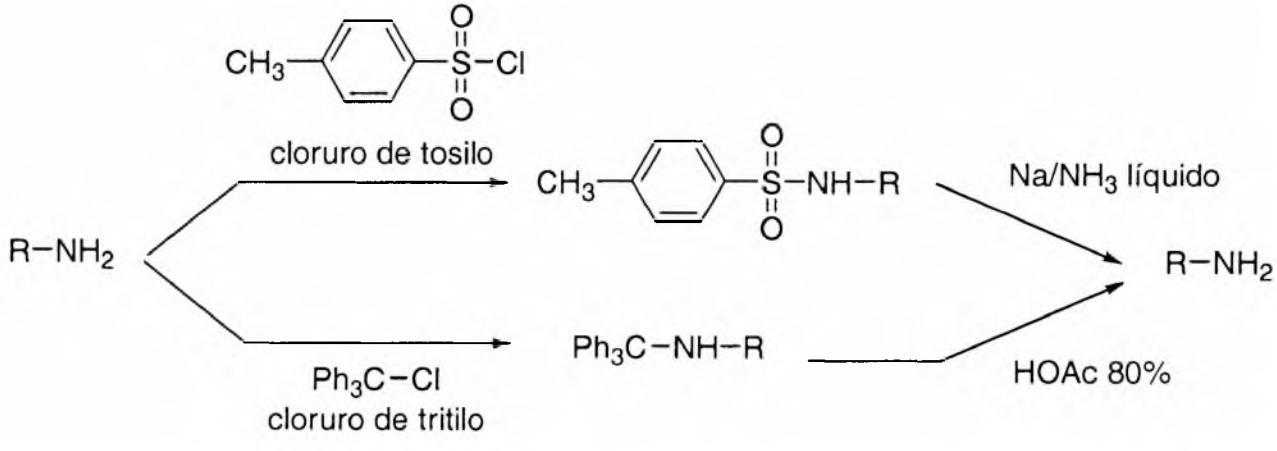


FIGURA 16.12. Otros protectores del grupo amino en síntesis de péptidos.

16.2.2. Protección del grupo carboxilo

La protección de los grupos carboxilo suele llevarse a cabo mediante su conversión en ésteres. Dos de los más empleados son los ésteres bencílicos y *terc*-butí-licos, cuyos métodos de formación más usuales se indican en la figura 16.13.

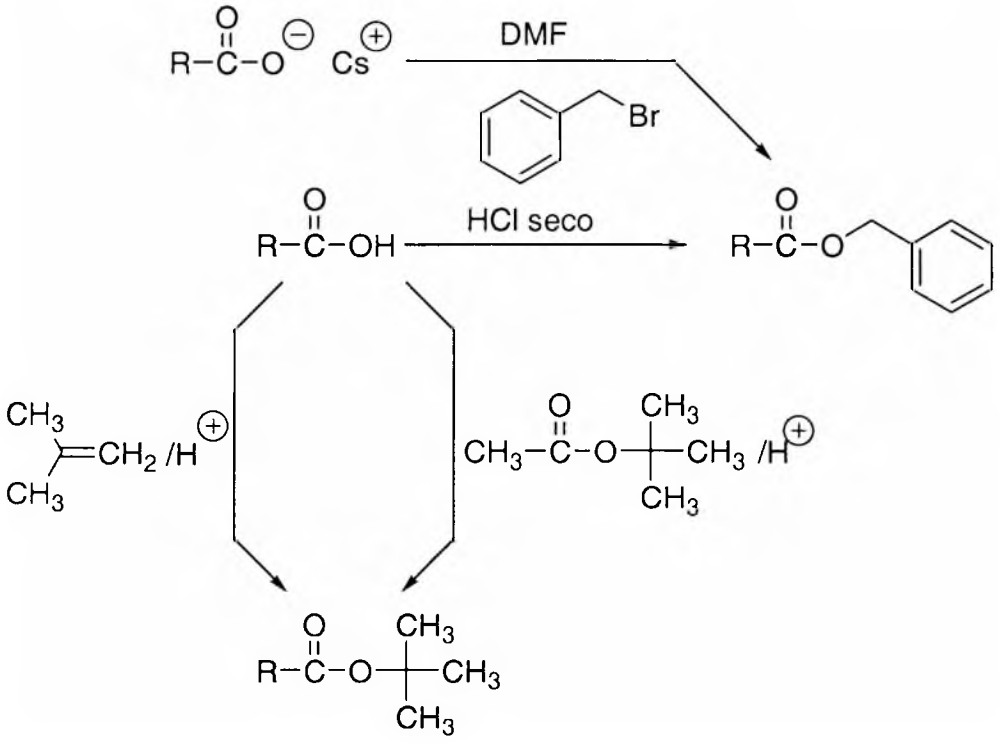


FIGURA 16.13. Formación de ésteres bencílicos y *terc*-butílicos.

La desprotección de cada uno de estos ésteres puede llevarse a cabo de forma independiente (protección ortogonal, véase el apartado siguiente). Así, mientras los ésteres bencílicos son sensibles a la hidrogenolisis, los ésteres *terc*-butílicos requieren condiciones ácidas para su desprotección (figura 16.14).

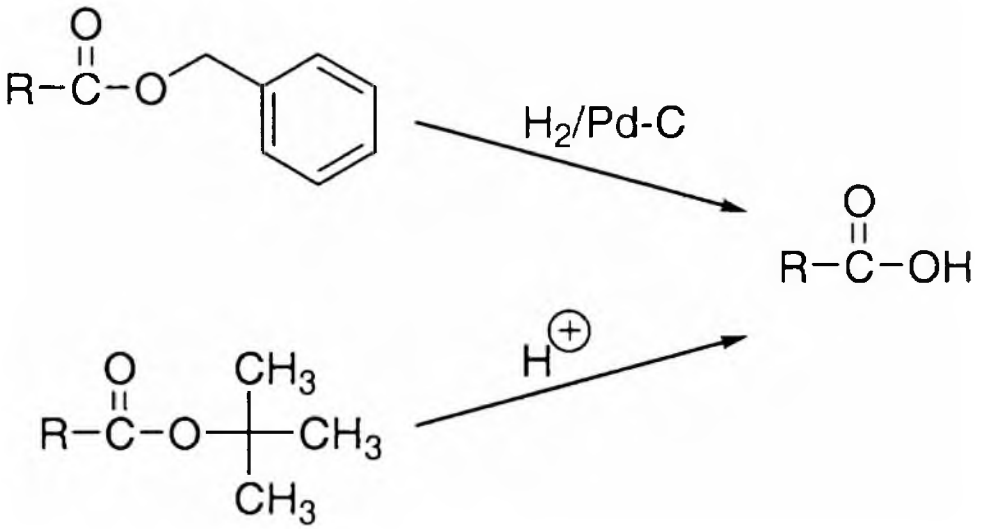


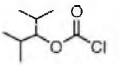
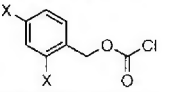
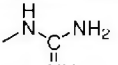
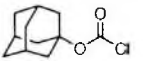
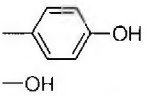
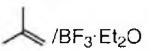
FIGURA 16.14. Desprotección de ésteres bencílicos y *terc*-butílicos.

16.2.3. Otros grupos protectores. Concepto de ortogonalidad

En la literatura se encuentran descritos otros muchos grupos protectores, tanto para el grupo amino como para el grupo carboxilo, así como grupos protectores particulares para aquellos aminoácidos funcionalizados en su cadena lateral, algunos de los cuales se muestran en el cuadro 16.1. Como regla general se puede indicar que la elección de los grupos protectores es fundamental en síntesis de péptidos, ya que dichos grupos, además de ser compatibles entre sí, lo han de ser también con el resto de grupos funcionales presentes en la molécula. Por otra parte, la elección ideal de grupos protectores requiere que su desprotección pueda llevarse a cabo de forma *ortogonal*, es decir, mediante métodos selectivos para cada grupo protector.

CUADRO 16.1

Grupos protectores para la cadena lateral de ciertos aminoácidos

Grupo funcional	Aminoácido	Derivado protegido	Reactivo	Condiciones desprotección
$-NH_2$	lisina	N^{ω}-(diisopropilmetoxi-carbonil)		HF/anisol
		N^{ω}-benciloxicarbonil (=Cbz, Z), etc. X=H,Cl,NO_2		HBr/AcOH o H_2/Pd
	arginina	cation guanidinio	pH<10	
		N,N'-bis(adamantiloxi-carbonil) (=Adoc)		$H^{\oplus}$
		N-nitro	HNO_3/H_2SO_4	H_2/Pd
—SH	cisteína	trifenilmetil (=trityl, Trit)	Ph_3CCl	$H^{\oplus}/Hg^{2\oplus}/I_2$
		acetamidometil (=Acm)	$AcNHCH_2OH$	$Hg^{2\oplus}/I_2$
		etilcarbamoil (=Ec)	EtNCO	$Hg^{2\oplus}$
$-S-CH_3$	metionina	sulfóxido	H_2O_2	$HSCH_2COOH$
—COOH	ácido aspártico ácido glutámico	ésteres bencílicos y *t*-butílicos o éteres, etc.	$PhCH_2Br$	HBr/TFA
	tirosina serina treonina			

16.3. Formación del enlace peptídico

La formación del enlace peptídico entre dos aminoácidos puede llevarse a cabo según dos estrategias conceptualmente relacionadas que pueden resumirse en: *a)* activación previa del grupo carboxilo de uno de los aminoácidos, o *b)* formación *in situ* de un derivado activado mediante el empleo de un reactivo de acoplamiento (figura 16.15).

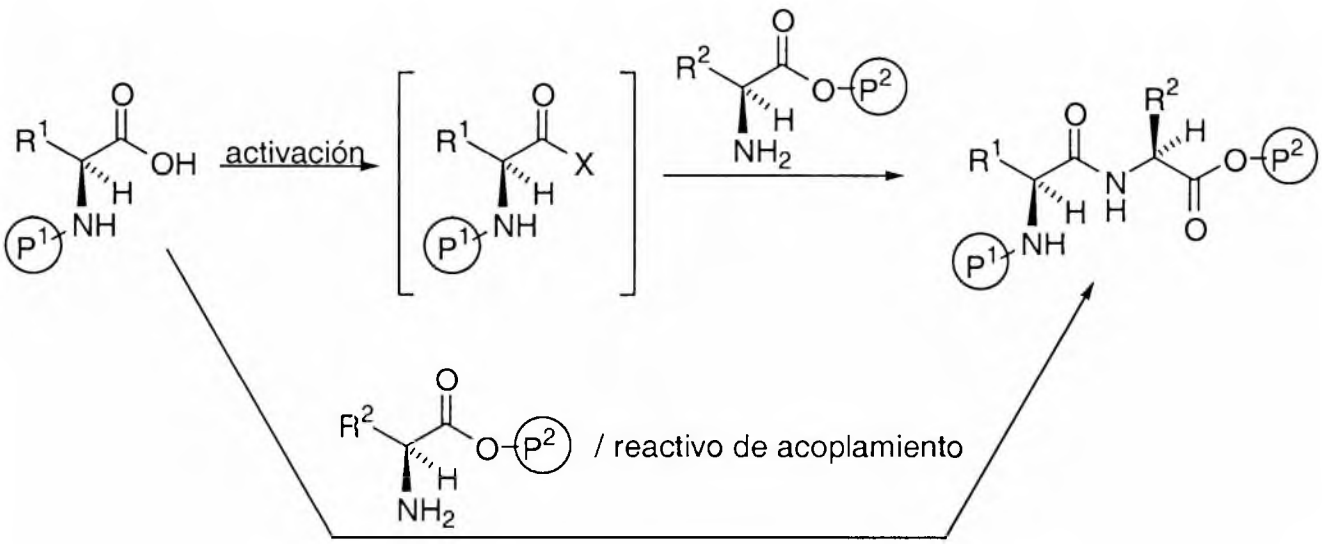


FIGURA 16.15. Estrategias generales para la formación del enlace peptídico.

16.3.1. Activación del grupo carboxilo

La activación del grupo carboxilo en un aminoácido requiere su transformación en un derivado acilante por cambio del grupo OH por un grupo X atrayen-te de electrones. Uno de los métodos más empleados para la activación de ácidos carboxílicos es su conversión en los correspondientes *cloruros de ácido.* Si bien éste es un método general para la activación de ácidos carboxílicos, su empleo en síntesis de péptidos plantea ciertos problemas. Uno de ellos es la posibilidad de formación de *azalactonas* (véase el apartado 16.2.1). La formación de estos sistemas está muy favorecida a partir de cloruros de ácido de aminoácidos *N*-acilados y puede dar lugar a la epimerización de la posición α-amino, como se ha indicado. Un tipo de sistemas relacionados con las azalactonas son los denominados *anhídridos de Leuch* (figura 16.16), que se forman a partir de los derivados *N*-alcoxicarbonílicos y presentan también inconvenientes semejantes a los de las azalactonas.

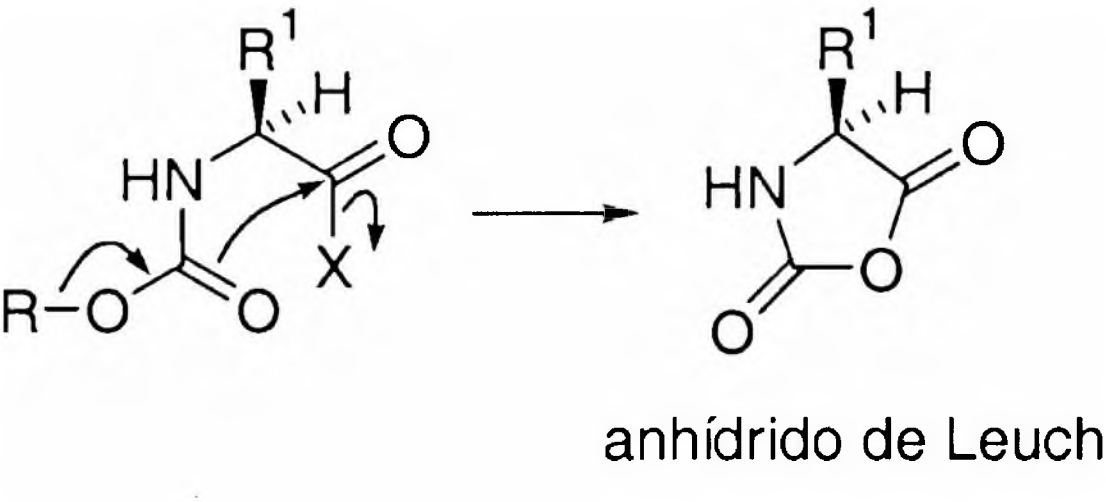


FIGURA 16.16. Formación de anhídridos de Leuch.

Los *anhídridos mixtos* se han empleado ocasionalmente en la formación de enlaces peptídicos. Suelen formarse por reacción entre el aminoácido *N*-protegido y un cloroformiato. El anhídrido resultante reacciona selectivamente por el grupo carbonilo más electrófilo, contiguo al grupo α-amino (figura 16.17).

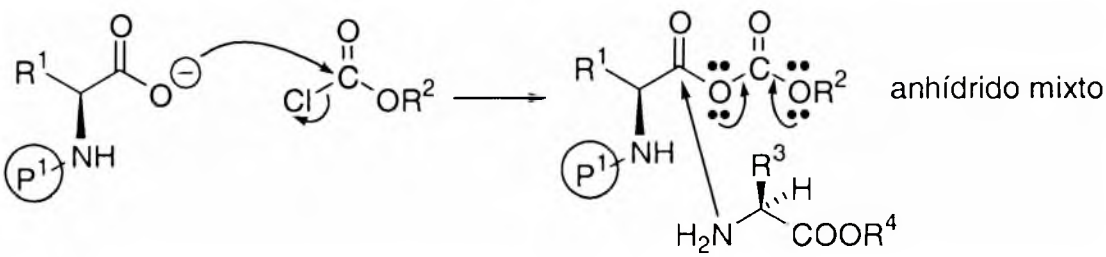


FIGURA 16.17. Activación de grupos carboxilo por formación de anhídridos mixtos.

Otro método alternativo para la formación de enlaces peptídicos consiste en el empleo de los denominados *ésteres activados*. Dicha activación se fundamenta en la presencia de un buen nucleófugo capaz de estabilizar la carga negativa del anión alcóxido liberado tras el ataque del grupo amino del aminoácido. Los ésteres de *p*-nitrofenilo se han utilizado clásicamente con esta finalidad, aunque las reacciones son lentas. Una alternativa más eficaz consiste en el empleo de ésteres de pentafluorofenilo, sobre los que la formación del enlace peptídico es sensiblemente más rápida (figura 16.18).

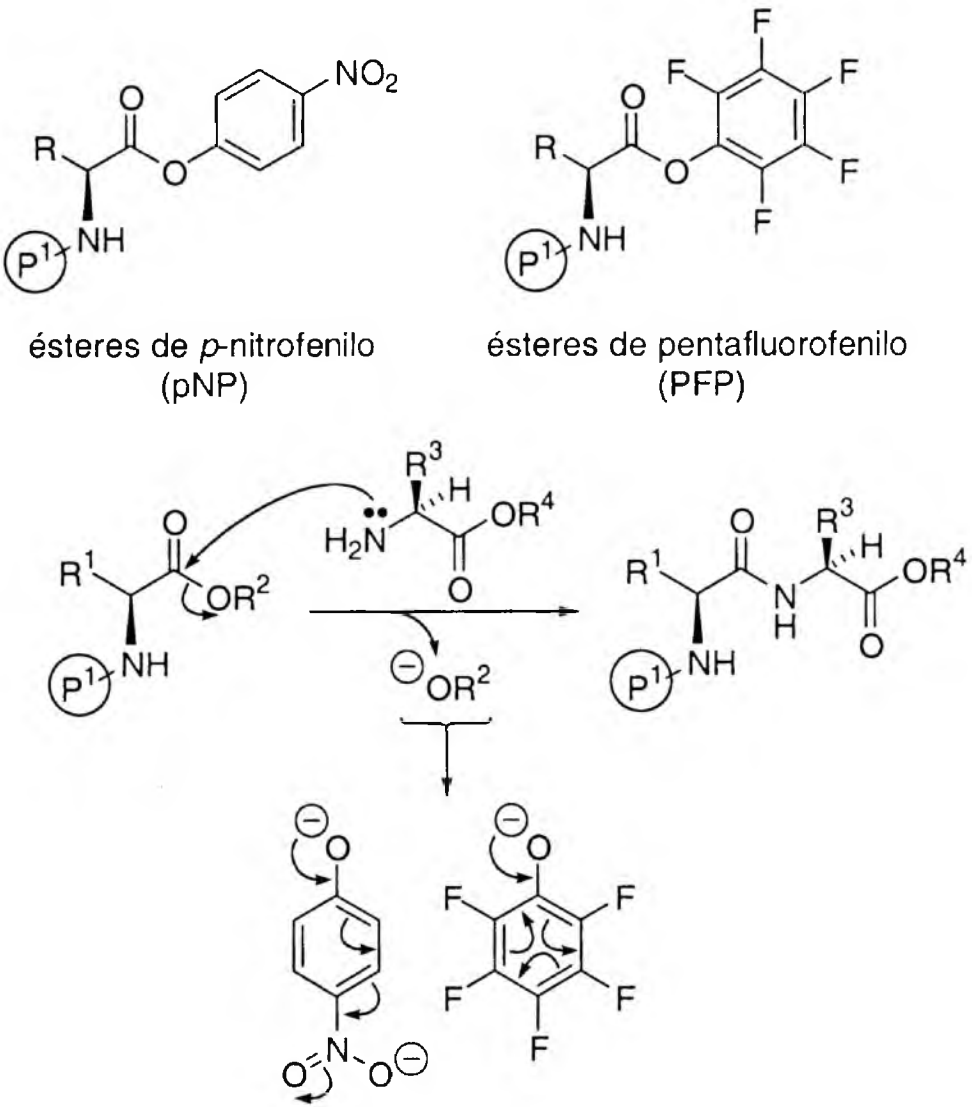


FIGURA 16.18. Formación de un enlace peptídico mediante el empleo de ésteres activados.

En general, la activación de grupos carboxilo mediante cualquiera de estos métodos conduce a especies acilantes de elevada reactividad que muestran una gran tendencia a la epimerización del carbono en posición α como consecuencia de dos efectos: la acidez exaltada del protón en Cα por el efecto inductivo atrayente de electrones del sustituyente

nitrogenado presente en dicha posición y el carácter atrayente de electrones del grupo activador X, que permite la estabilización del anión en α generado por abstracción del protón en dicha posición (figura 16.19). Por todo ello, el empleo de estos métodos para la formación de enlaces peptídicos es poco frecuente.

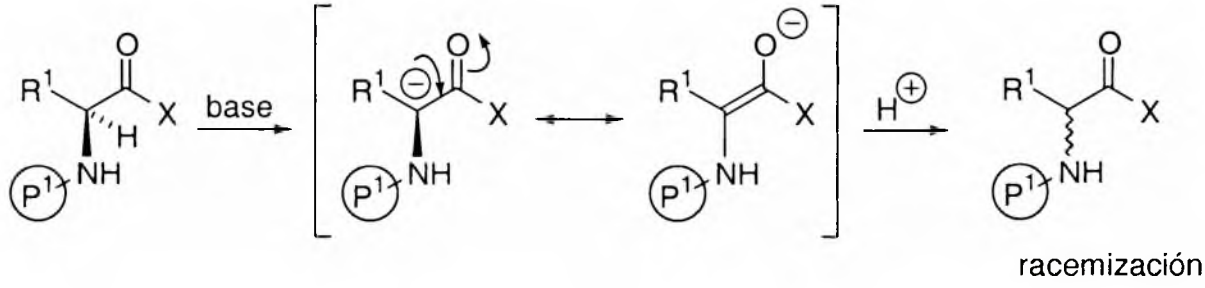


FIGURA 16.19. Epimerización del Cα en α-aminoácidos activados en el grupo carboxilo.

La activación del grupo carboxilo puede también llevarse a cabo por conversión en *acilazidas*, mediante alguno de los métodos que se indican en la figura 16.20.

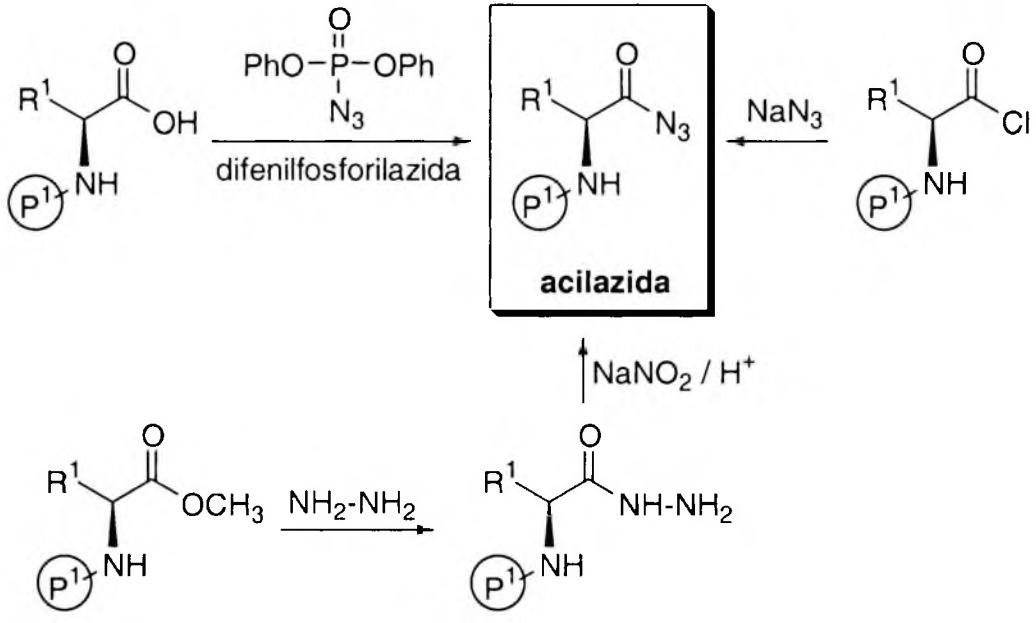


FIGURA 16.20. Activación de grupos carboxilo por formación de acilazidas.

Las acilazidas son relativamente inestables y evolucionan fácilmente a isocianatos por medio de la *transposición de Curtius*, por lo que su uso es escaso. No obstante, su mayor resistencia frente a la epimerización, en comparación con los derivados indicados anteriormente, permite un cierto margen de aplicación para estos compuestos.

16.3.2. Reactivos de acoplamiento

El empleo de reactivos de acoplamiento constituye la estrategia más usual para la formación de enlaces peptídicos. A diferencia de los métodos indicados en el apartado anterior, no se requiere la activación previa del grupo carboxilo. Dicha activación tiene lugar *in situ* por formación de un intermedio activado por reacción entre el grupo carboxilo y el propio reactivo de acoplamiento. Las carbodiimidas (R–N=C=N–R) suelen utilizarse para tal fin. En concreto, la dici-clohexilcarbodiimida (DCC o DCCD) es uno de los reactivos de acoplamiento más habitual. Por reacción con un grupo carboxilo, tiene lugar la formación de una *O*-acil isourea intermedia, de reactividad equivalente a la de un grupo carboxilo activado. Este intermedio reacciona con el grupo amino de otro aminoácido con formación del enlace peptídico y *N,N*-diciclohexilurea (DCU), que precipita (figura 16.21). Como es lógico, este método requiere la protección de los grupos amino y carboxilo que no intervienen en la formación del enlace peptídico.

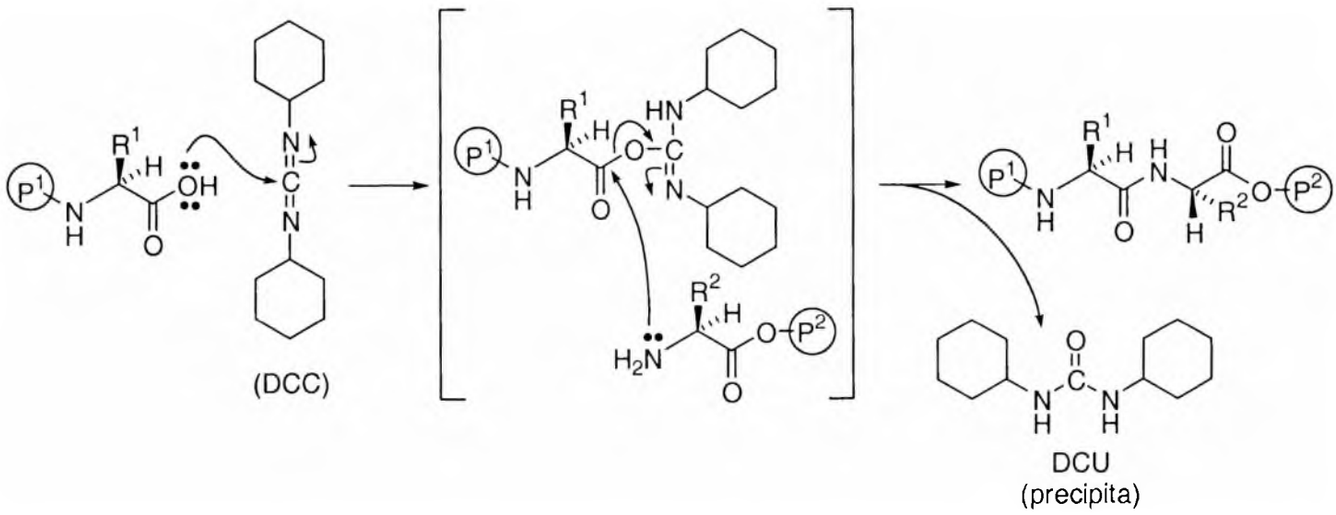


FIGURA 16.21. Reacción de acoplamiento mediada por DCC.

En ocasiones, el éster activado intermedio **D** experimenta una reacción de acilación intramolecular para dar una *N*-acil-*N*,*N*´-diciclohexilurea intermedia **E**, no reactiva (figura 16.22).

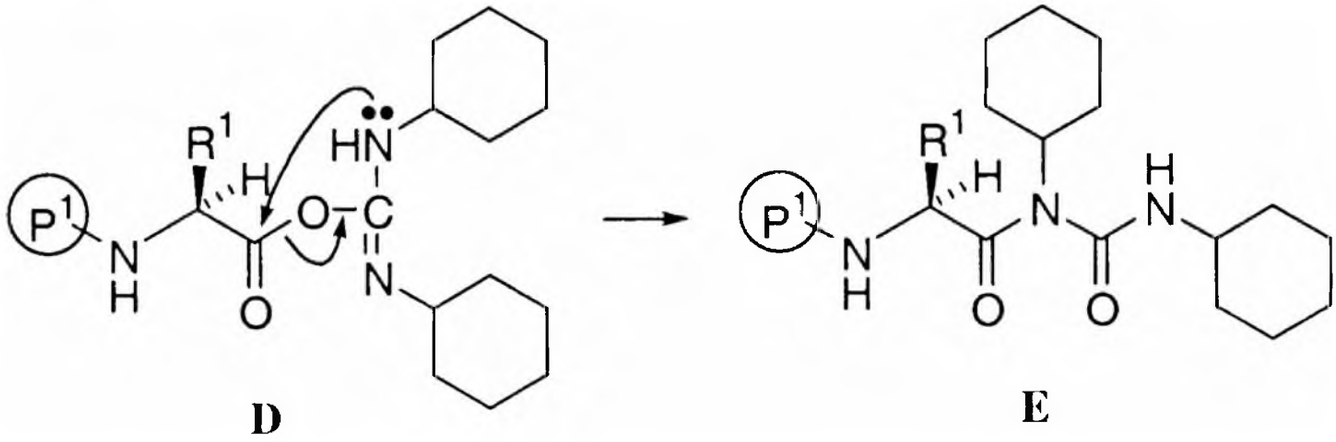


FIGURA 16.22. Inactivación del intermedio de la reacción de acoplamiento con DCC.

Este inconveniente puede evitarse con el empleo de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) como catalizador del proceso (figura 16.23).

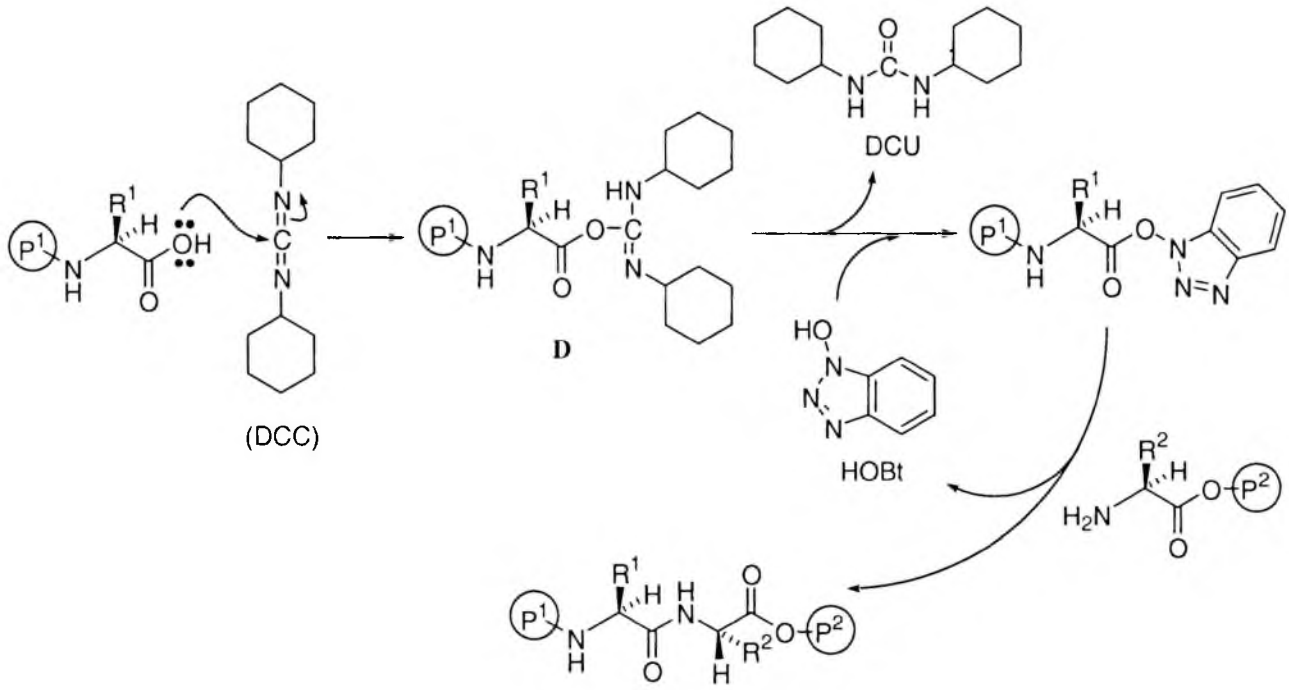


FIGURA 16.23. Reacción de acoplamiento con DCC catalizada por HOBt.

Otros reactivos de acoplamiento que se utilizan frecuentemente en síntesis de péptidos son el carbonildiimidazol (CDI) (figura 16.24) y el reactivo de Belleau (figura 16.25) (l-etoxicarbonil-2-etoxi-l,2-dihidroquinoleína o EEDQ). En ambos casos, tiene lugar la activación del grupo carboxilo en el medio de reacción.

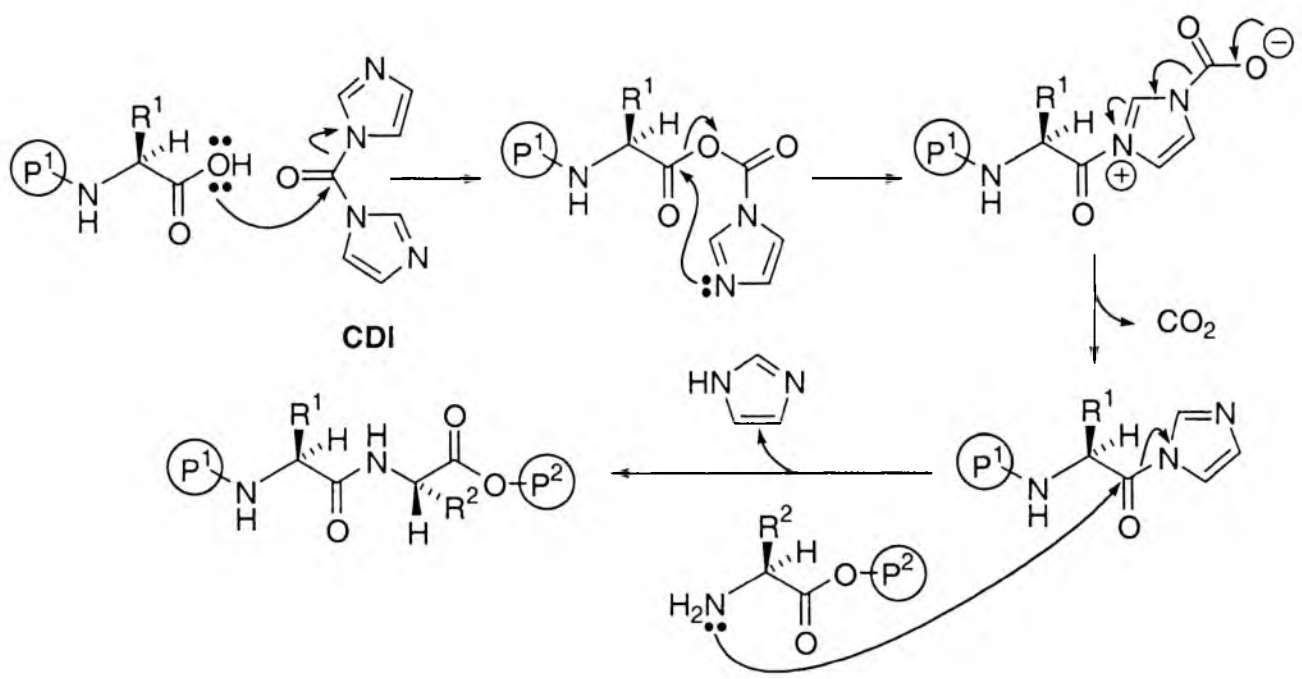


FIGURA 16.24. Reacción de acoplamiento con CDI.

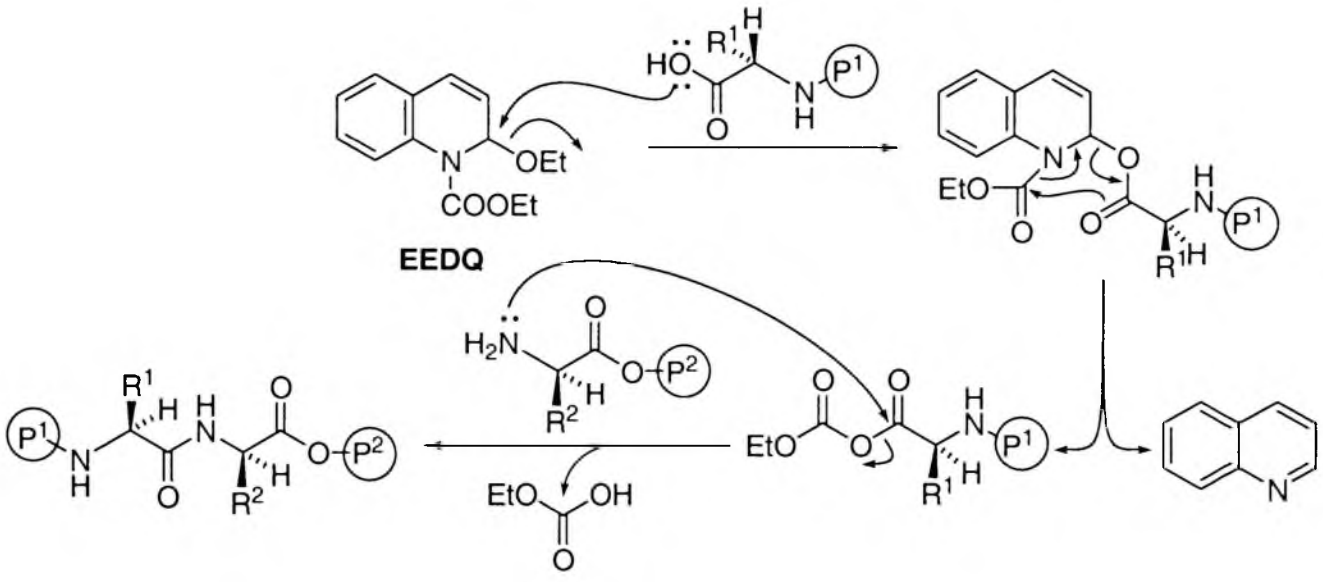


FIGURA 16.25. Reacción de acoplamiento con EEDQ.

16.4. Síntesis de péptidos en fase sólida

La síntesis de péptidos basada en el empleo de métodos en disolución es extraordinariamente laboriosa porque requiere la purificación de cada uno de los péptidos intermedios como etapa previa a la incorporación de un nuevo aminoácido sobre la cadena del péptido en crecimiento.

Una aproximación muy ingeniosa y que ha simplificado en gran medida el proceso, es la síntesis de péptidos en fase sólida, desarrollada por Merrifield a principios de la década de 1960. Según esta metodología, la cadena peptídica se forma a partir de un aminoácido anclado sobre un soporte polimérico insoluble en el medio de reacción. De este modo, la purificación de cada uno de los péptidos intermedios puede hacerse mediante sencillas secuencias de filtración y lavado con disolventes adecuados.

La fase sólida suele estar constituida por una matriz insoluble formada por copolimerización del estireno con divinilbenceno. Este polímero se funcionaliza posteriormente mediante una reacción de clorometilación que conduce a la llamada *resina de Merrifield* (figura 16.26.).

El primer aminoácido de la cadena del péptido, protegido en el átomo de nitrógeno, se ancla a la resina por desplazamiento del cloruro bencílico por parte del grupo carboxilato. El empleo del grupo *N*-Boc como protector es habitual en síntesis de péptidos. Una vez anclado el primer aminoácido, la desprotección del grupo *N*-Boc permite la formación de un enlace peptídico con otro aminoácido *N*-protegido.

Este ciclo se repite con cada aminoácido y, en la etapa final, tiene lugar el desanclaje del péptido, que pasa a la disolución (figura 16.27). Como es natural, es esencial la elección de los grupos protectores de las cadenas laterales de los aminoácidos, así como

su ortogonalidad respecto a los restantes grupos protectores presentes en el péptido en crecimiento.

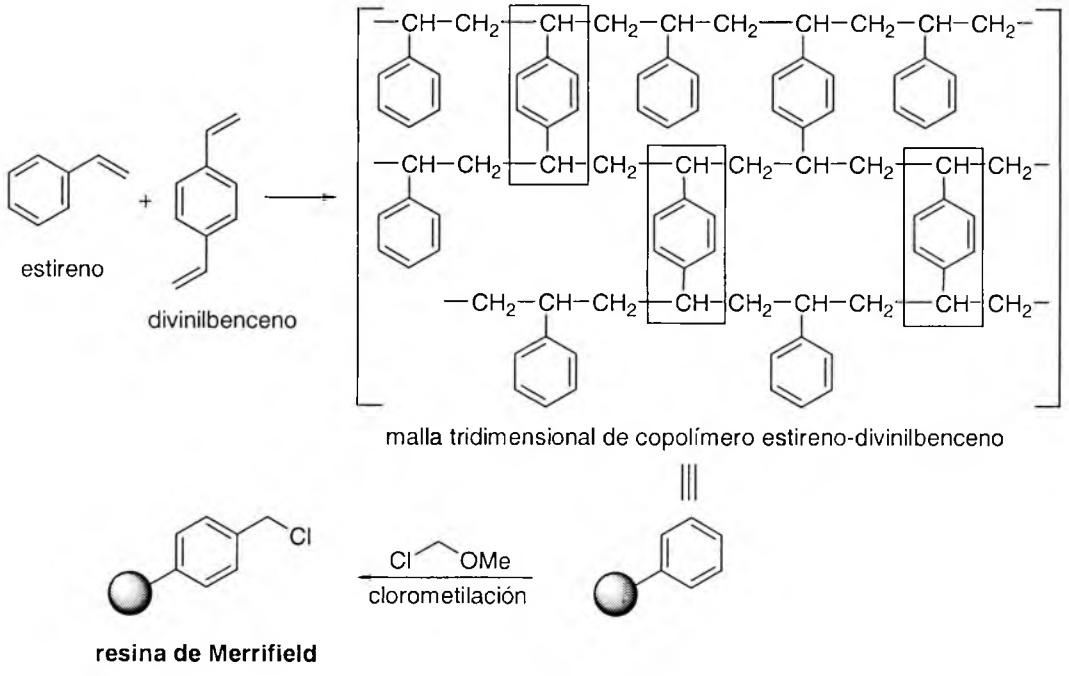


FIGURA 16.26. Funcionalización de una matriz de poliestireno para síntesis de péptidosen fase sólida.

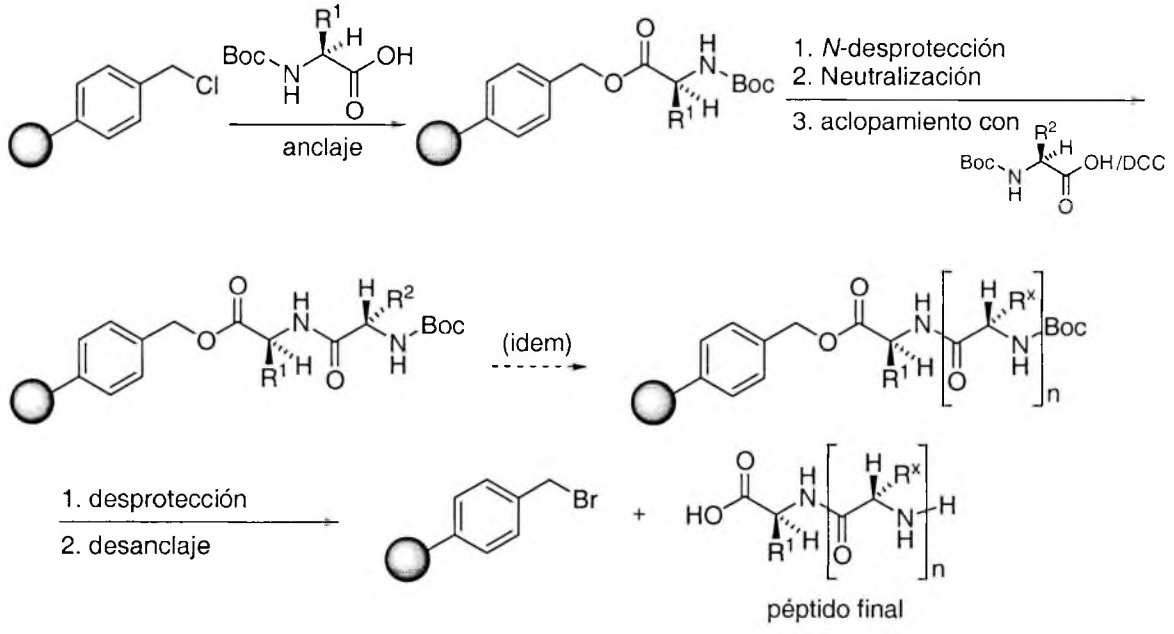


FIGURA 16.27. Síntesis de péptidos en fase sólida.

Aparte de la simplicidad operativa, el empleo de la fase sólida permite obtener rendimientos más elevados en cada una de las etapas de acoplamiento en comparación con el proceso en disolución. Ello es debido a que, en condiciones de fase sólida, todas las etapas pueden llevarse a cabo en presencia de un exceso de reactivos, lo que da lugar a reacciones prácticamente cuantitativas y mucho más rápidas que en disolución. Por otra parte, las posibles reacciones secundarias que puedan tener lugar en estas condiciones conducirán a subproductos solubles en el medio de reacción que serán eliminados en los lavados finales de cada ciclo. Así, por ejemplo, aunque el empleo de un gran exceso de un aminoácido *N*-protegido y una car-bodiimida pueda conducir en buena parte a la correspondiente *N*-acilurea (véase la figura 16.22), ésta quedará solubilizada en el medio de reacción y podrá ser separada fácilmente de la resina al final del ciclo. La importancia del rendimiento de cada ciclo de síntesis en el rendimiento global del proceso ya ha sido comentada en el apartado 16.1.

Aunque la síntesis de péptidos en fase sólida es, probablemente, la estrategia más eficaz para la obtención de este tipo de compuestos, su empleo no está exento de inconvenientes. Así, las restricciones estéreas impuestas por la resina pueden dificultar las etapas de anclaje y acoplamiento del aminoácido sobre el péptido en crecimiento. En ocasiones, este problema se ha obviado mediante la síntesis en fase sólida de fragmentos del péptido que, posteriormente, se han acoplado entre sí por métodos en disolución.

Un aspecto inherente al empleo de fase sólida es la posibilidad de automatización de

cada uno de los ciclos de anclaje, lavado y desprotección. De este modo, se han diseñado *sintetizadores de péptidos* que han permitido abordar la síntesis de péptidos complejos en tiempos relativamente cortos. Todo ello ha contribuido de una forma decisiva al desarrollo alcanzado por la química de péptidos durante los últimos años. Finalmente, no hay que olvidar que el desarrollo de la síntesis de péptidos en fase sólida y su extensión a otros tipos de sistemas está en el origen de la química combinatoria, cuyos aspectos más relevantes ya se han tratado (véase el capítulo 7).

16.5. Síntesis de peptidomiméticos

Aunque los peptidomiméticos no pueden considerarse estrictamente compuestos de naturaleza peptídica, su analogía estructural con los péptidos permite el planteamiento de estrategias sintéticas análogas a las de éstos.

Como ya se ha indicado al inicio de este capítulo, un grupo muy importante de peptidomiméticos con utilidad terapéutica como fármacos antihipertensores es el representado por los inhibidores del ECA (enzima convertidor de la angiotensi-na). En este contexto, la síntesis del *ramiprilo*, uno de los muchos fármacos de este grupo, puede resultar ilustrativa (figura 16.28).

La adición del éster bencílico de la L-alanina sobre el 3-benzoilacrilato de etilo es diastereoselectiva y conduce a un diastereómero mayoritario **F**. La desprotección del éster bencílico de **F** proporciona **G**, cuya condensación con el sistema bicíclico **H**, obtenido en forma enantioméricamente pura mediante una síntesis independiente, y la desprotección final proporciona el ramiprilo.

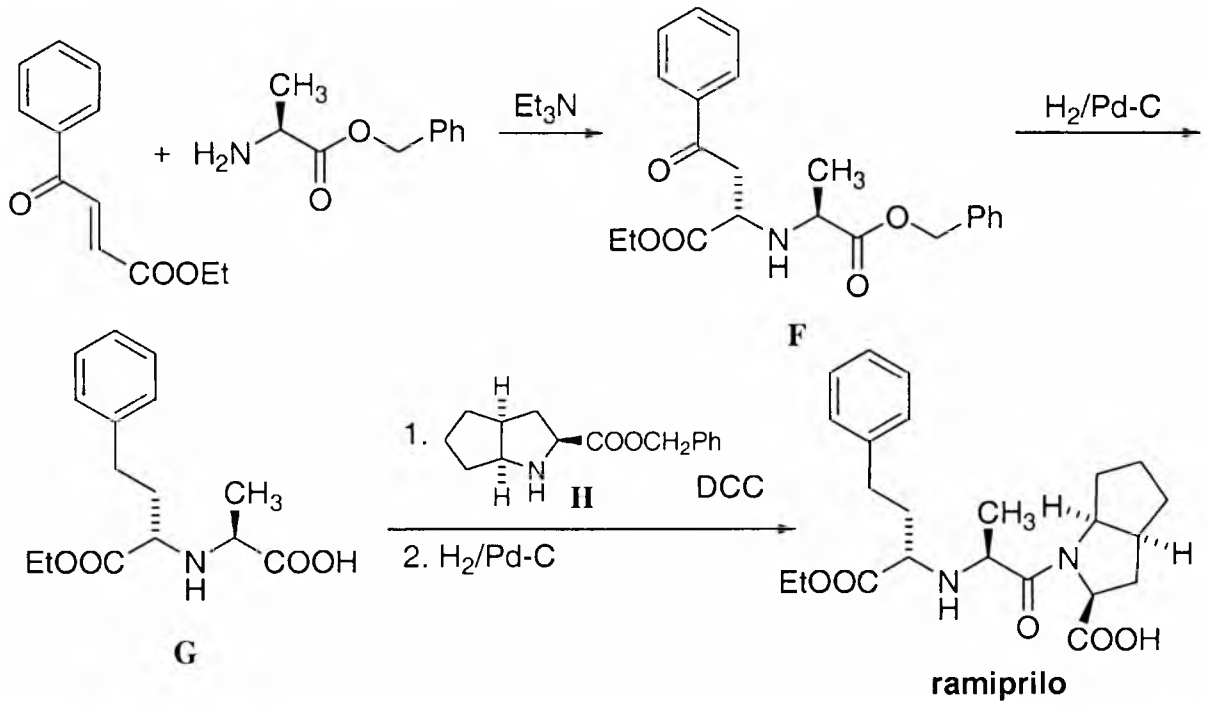


FIGURA 16.28. Síntesis del ramiprilo.

17
Prostaglandinas

Las prostaglandinas y sus análogos comprenden un grupo de productos naturales que se caracterizan estructuralmente por ser derivados del ácido *trans*-pros-tanoico (ácido 7-(*trans*-2-octilciclopentil)heptanoico). Desde un punto de vista estructural, se conocen hasta siete familias que se distinguen por el grado de oxidación del anillo de ciclopentano presente en su estructura, así como por el número y localización de los dobles enlaces de las cadenas laterales (figura 17.1).

El elevado número de propiedades biológicas atribuidas a las prostaglandinas y su participación en gran cantidad de procesos fisiológicos hacen que estos compuestos se consideren candidatos idóneos para la búsqueda de nuevos fármacos. Sin embargo, hasta la fecha, el número de prostaglandinas y análogos de las mismas que se emplean con fines terapéuticos es relativamente escaso. Así, la PGE_2 (*dinoprostona*) se emplea como inductor del parto por su capacidad para contraer la musculatura lisa uterina y tanto la PGE_1 *(alprostadilo)* como la PGI_2 *(prostaciclina*) se usan como antiagregantes plaquetarios. De entre los análogos sintéticos, sólo unos pocos se emplean con fines terapéuticos en la actualidad. El *misoprostol* es un análogo de la PGE_1, utilizado como antisecretor gástrico y por sus efectos protectores de la mucosa gastroduodenal; el *iloprost* es un análogo carbocíclico de la prostaciclina, que se emplea igualmente como antiagregante plaquetario y el *lantanoprost* es un análogo de la $PGF_{2\alpha}$ que se emplea en el tratamiento del glaucoma por su acción hipotensora ocular (figura 17.2).

Por su relevancia en el contexto de los productos naturales y por el potencial terapéutico que encierra esta familia de compuestos, creemos que puede resultar interesante dedicar un capítulo de esta obra a la descripción de algunos de los métodos sintéticos más relevantes en este campo.

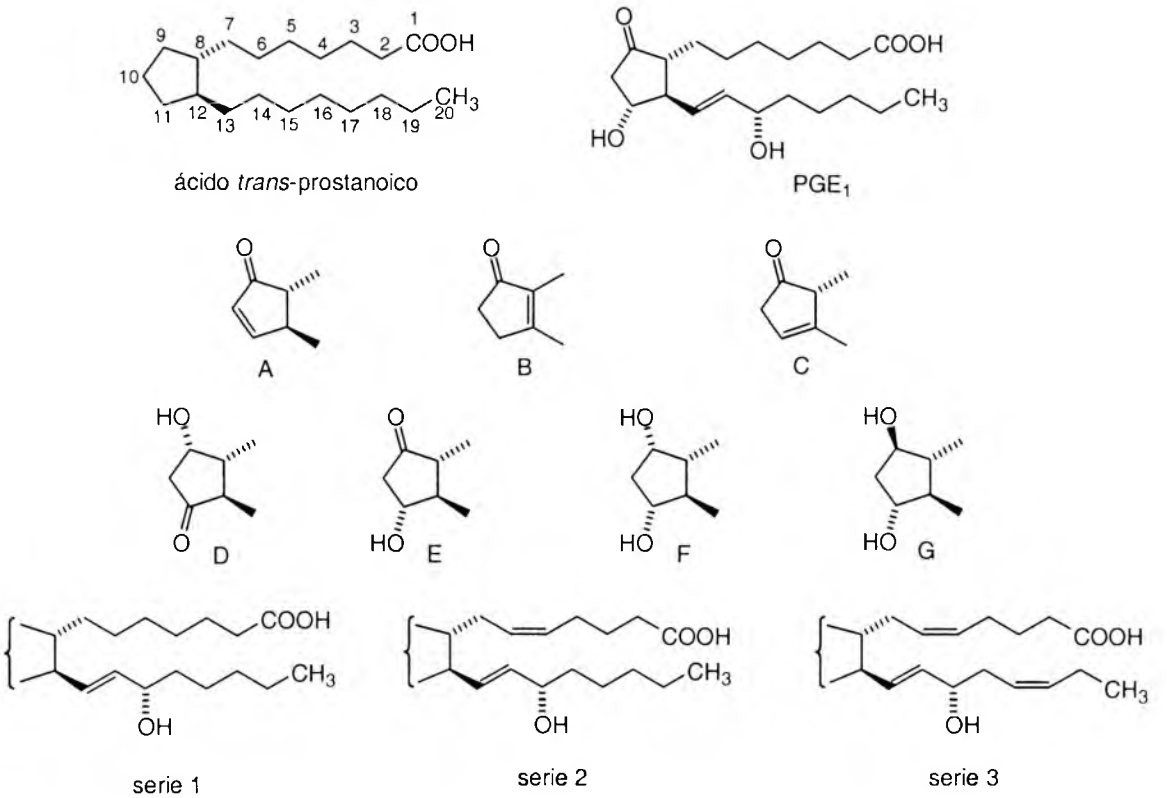
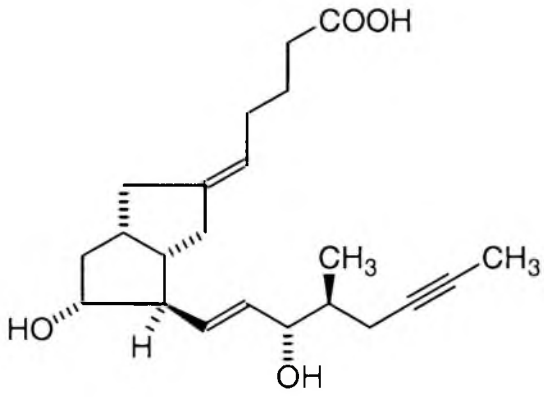
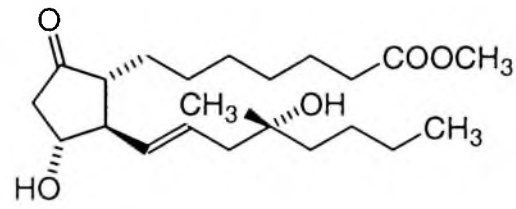


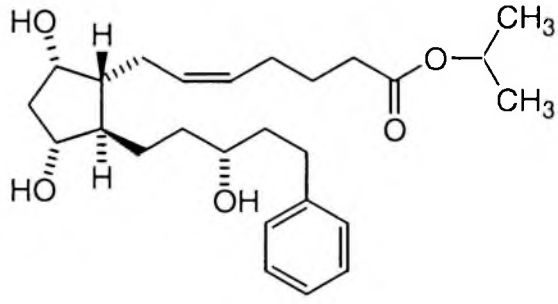
FIGURA 17.1. Estructura del ácido *trans*-prostanoico y de las distintas familias de prostaglandinas.



iloprost



misoprostol



lantanoprost

FIGURA 17.2. Análogos sintéticos de las prostaglandinas.

Las aproximaciones sintéticas más representativas descritas para las prostaglandinas se resumen en la figura 17.3.

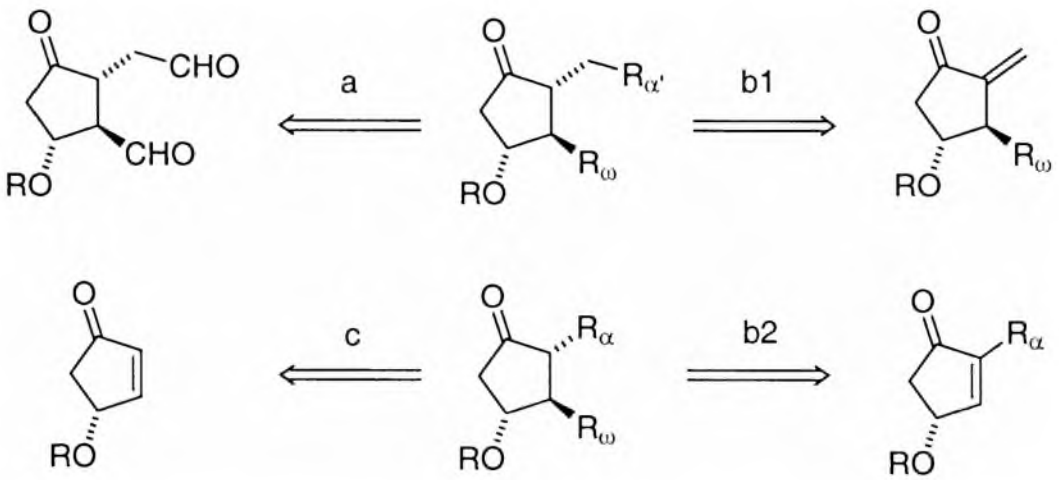


FIGURA 17.3. Análisis retrosintético de prostaglandinas: *a)* aproximación lineal (método de Corey); *b1)*: método de Stork (adición conjugada); *b2)*: método de Sih (adición conjugada); *c)*: aproximación de Noyori (método de los tres componentes).

La síntesis de prostaglandinas presenta diversos problemas derivados de la presencia de centros estereogénicos, tanto sobre el sistema carbocíclico como sobre las cadenas laterales. Por otra parte, la inestabilidad de la agrupación de (β-hidro-xiciclopentanona representa otra dificultad asociada a la síntesis de este tipo de compuestos.

17.1. Aproximación lineal: método de Corey

El método de Corey se basa en una estrategia sintética lineal. A partir de un precursor adecuado, se llevan a cabo de forma secuencial las transformaciones funcionales requeridas para la obtención del producto final. Un ejemplo de ello es la síntesis de la $PGF_{2\alpha}$ o *dinoprost* (figura 17.4.).

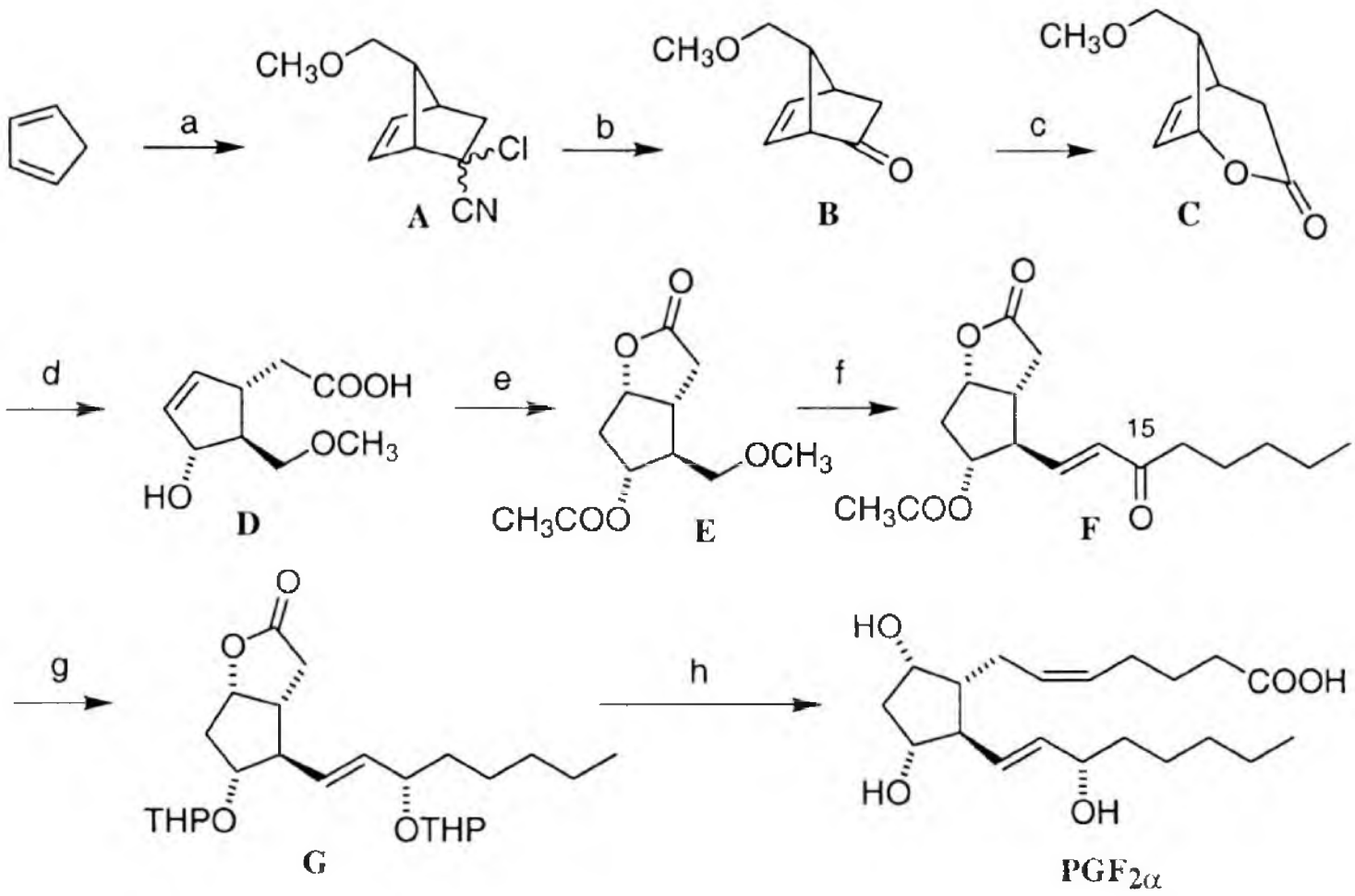
Algunos de los aspectos más interesantes de esta síntesis son:

— La hidrólisis básica del α-cloronitrilo **A** para dar la cetona **B** a través de una cianhidrina intermedia, cuya oxidación en condiciones de Baeyer-Villiger conduce a la lactona **C**.

— La resolución química del hidroxiácido **D** con (+)-efedrina y su posterior reacción de yodolactonización, de acuerdo con el mecanismo que se indica en la figura 17.5.

Es interesante destacar que la formación del catión yodonio intermedio transcurre por la cara contraria a la que ocupan los grupos hidroxilo y carboximetilo del sistema ciclopenténico de partida. Dichos grupos resultan así determinantes de la estereoquímica

cis de la lactona final. Otros aspectos destacables de la síntesis de Corey son:



a: 1. Na, $ClCH_2OCH_3$; 2. CH_2=C(Cl)CN; b: KOH/DMSO; c: *m*-CPBA; d: 1. NaOH; 2. resolución con (+)-efedrina; e: 1. KI, I_2, $KHCO_3$; 2. Ac_2O, piridina; 3. Bu_3SnH; f: 1. BBr_3; 2. CrO_3, piridina; 3. $(CH_3O)_2P(O)CH^{\ominus}$ CO-*n*-C_5H_{11}; g: 1. $ZnBH_4$; 2. separación de epímeros; 3. K_2CO_3, CH_3OH; 4. dihidropirano, $H^{\oplus}$; h: 1. DIBAL; 2. $(C_6H_5)_3P$=$CH(CH_2)_3COO^{\ominus}$; 3. $H_3O^{\oplus}$

FIGURA 17.4. Síntesis de Corey del dinoprost($PGF_{2\alpha}$).

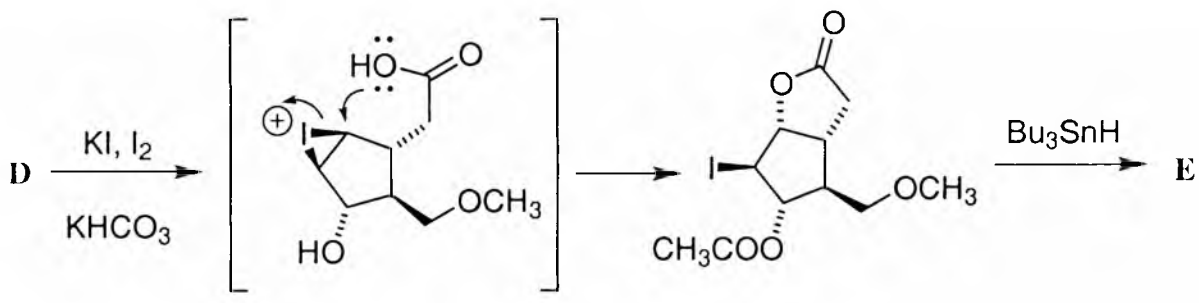


FIGURA 17.5. Mecanismo de la reacción de yodolactonización del hidroxiácido **D**.

— La reducción estereoselectiva de la cetona en C_{15} en el compuesto **F**.

— La reducción con DIBAL de lactona **G** a un lactol intermedio como forma latente de un hidroxialdehído sobre el que se lleva a cabo la introducción de la cadena lateral por reacción de Wittig.

Una modificación del método de Corey consiste en el empleo de la cetona **H** en forma enantioméricamente pura como equivalente sintético de la cetona **B**, con lo que se

evita la resolución posterior. Una de las síntesis de **H** se basa en el empleo de la (–)-pulegona como auxiliar quiral (figura 17.6) (véase el capítulo 10).

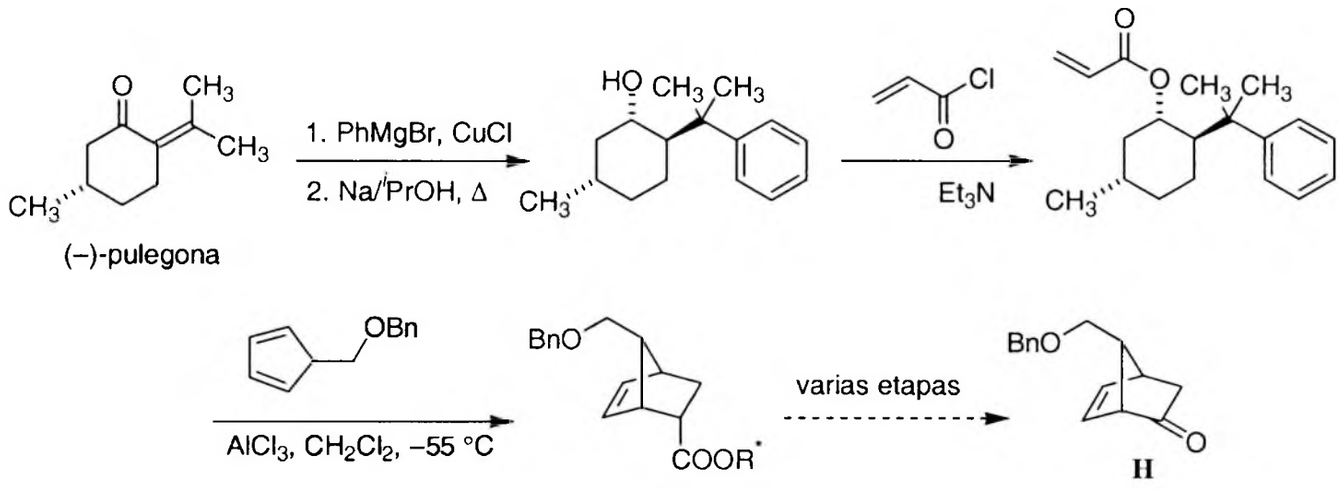
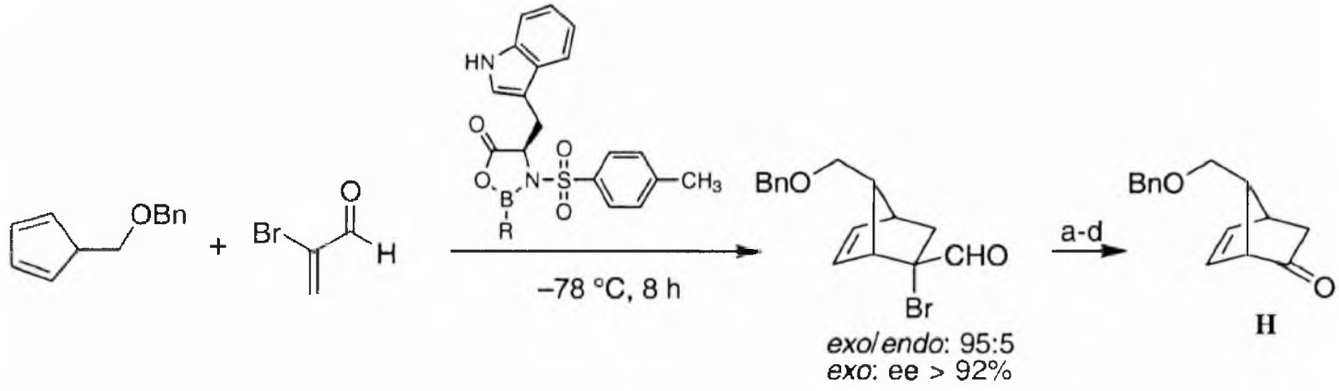


FIGURA 17.6. Obtención de **H** en forma enantioméricamente pura a partir de la (-)-pulegona,un compuesto de la reserva quiral.

Alternativamente, la cetona **H** se ha obtenido también en forma enantioméricamente pura por reacción de Diels-Alder en presencia de un catalizador quiral (figura 17.7) (véase el capítulo 12).



a: cromatografía en gel de sílice sobre $AgNO_3$ (separación del isómero *endo*); b: NH_2OH; c: TsCl, piridina; d: NaOH acuoso

FIGURA 17.7. Síntesis enantioselectiva de **H.**

17.2. Aproximaciones convergentes

En contraposición a la síntesis lineal de Corey, se han desarrollado diversos métodos que permiten la obtención de prostaglandinas mediante aproximaciones convergentes más eficaces. En general, estos métodos se basan en la introducción secuencial de ambas cadenas laterales (R_α y R_ω) por adición conjugada sobre un sistema ciclopentenónico enantioméricamente puro (figura 17.8). La quiralidad de este sistema se genera mediante una epoxidación asimétrica de Sharpless sobre un sustrato proquiral (véase el capítulo 12).

De entre los distintos métodos convergentes que se han desarrollado, uno de los más eficientes es el denominado *método de los tres componentes*, desarrollado por Noyori. La elección de la especie organometálica en la reacción de adición conjugada sobre la ciclopentenona de partida resulta crucial para el éxito del proceso. Así, para la introducción de la cadena lateral R_ω es fundamental el empleo de un reactivo organolítico en presencia de $Zn(CH_3)_2$, lo que genera un enolato de Zn suficientemente estable como para experimentar una reacción de C-alquilación en preferencia a una eliminación de alcóxido (figura 17.9).

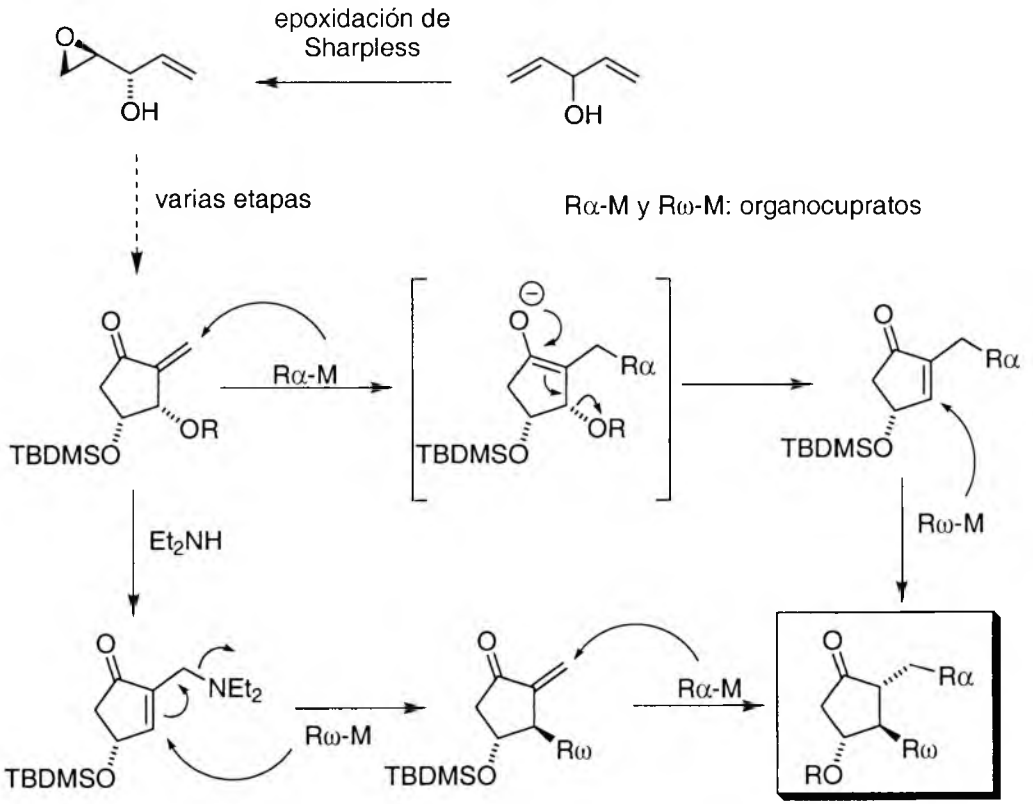


FIGURA 17.8. Síntesis de prostaglandinas por métodos convergentes.

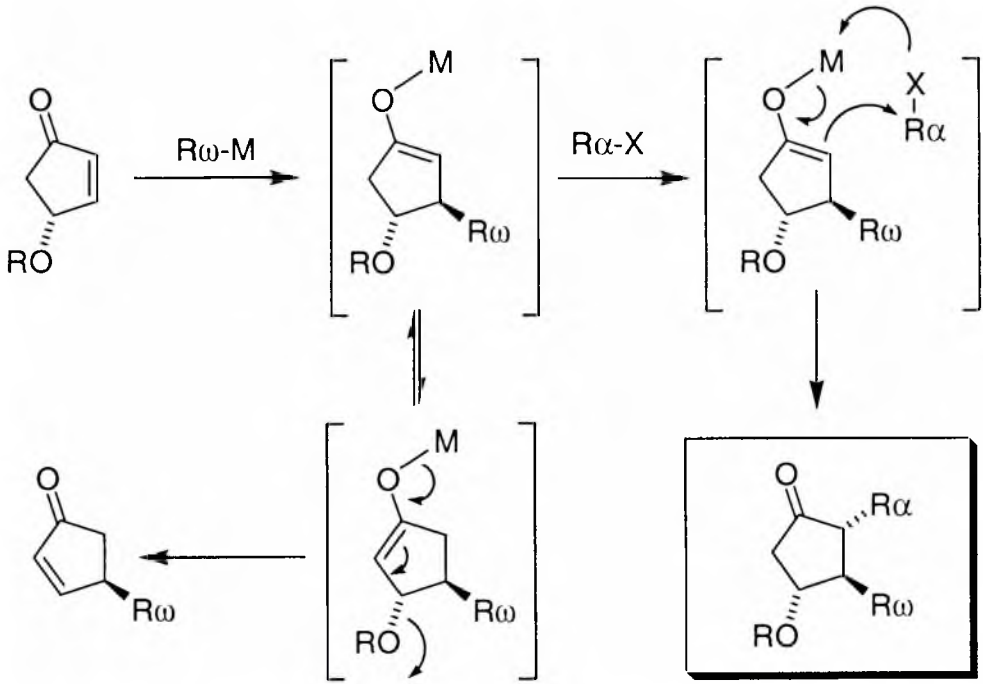


FIGURA 17.9. Método de los tres componentes.

La síntesis de la PGE_2 (figura 17.10) es un ejemplo representativo de esta aproximación.

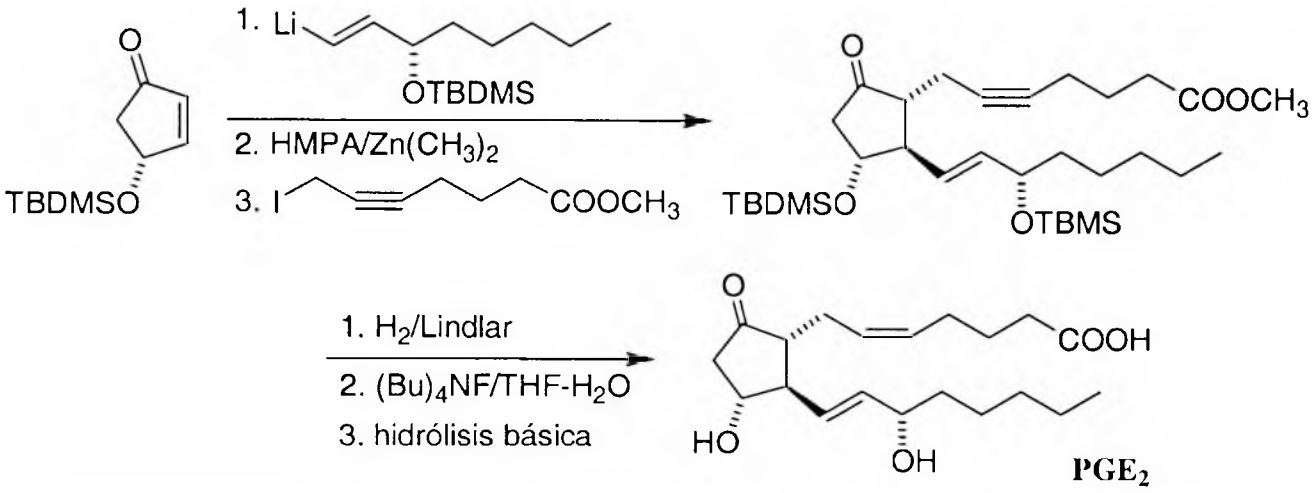
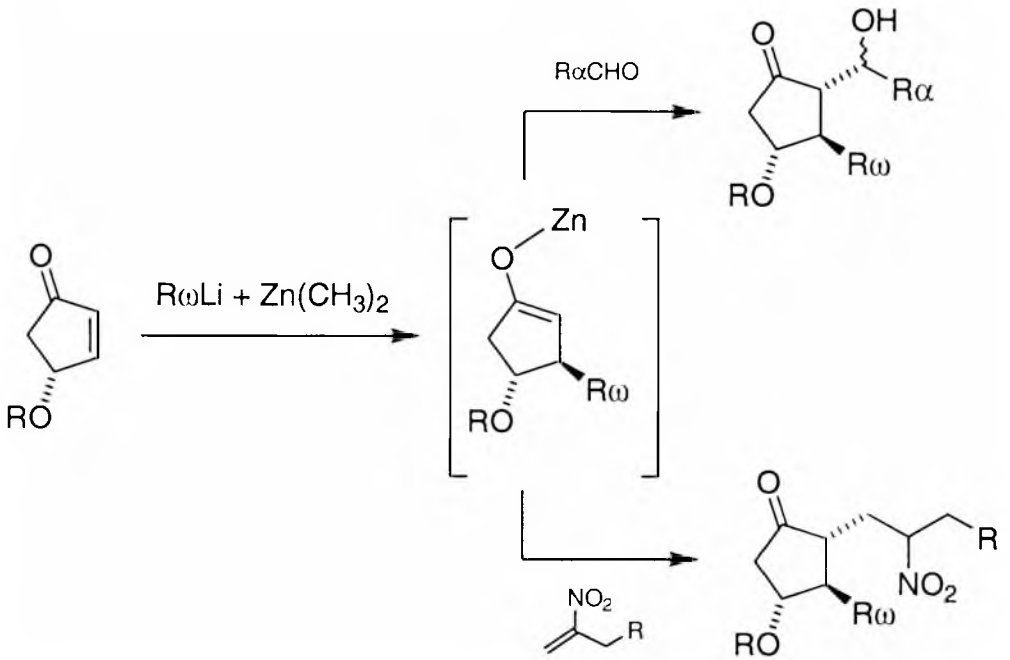


FIGURA 17.10. Síntesis de la PGE_2 por el método de los tres componentes.

El enolato de zinc generado por reacción de la ciclopentenona con la especie organolítica en la primera etapa del proceso puede ser atrapado también con aldehidos o con nitroalquenos para dar el producto de condensación aldólica o una nitro-olefina, respectivamente (figura 17.11).



FLGURA 17.1 1. Empleo de aldehídos y de nitroolefinas en el método de los tres componentes.

La reacción de Nef sobre los nitroalcanos resultantes permite su conversión en derivados carbonílicos útiles en la síntesis de prostaglandinas (figura 17.12).

Un ejemplo de condensación aldólica con el enolato de zinc de la ciclopentenona de partida se encuentra en la síntesis de la PGD_1 (figura 17.13).

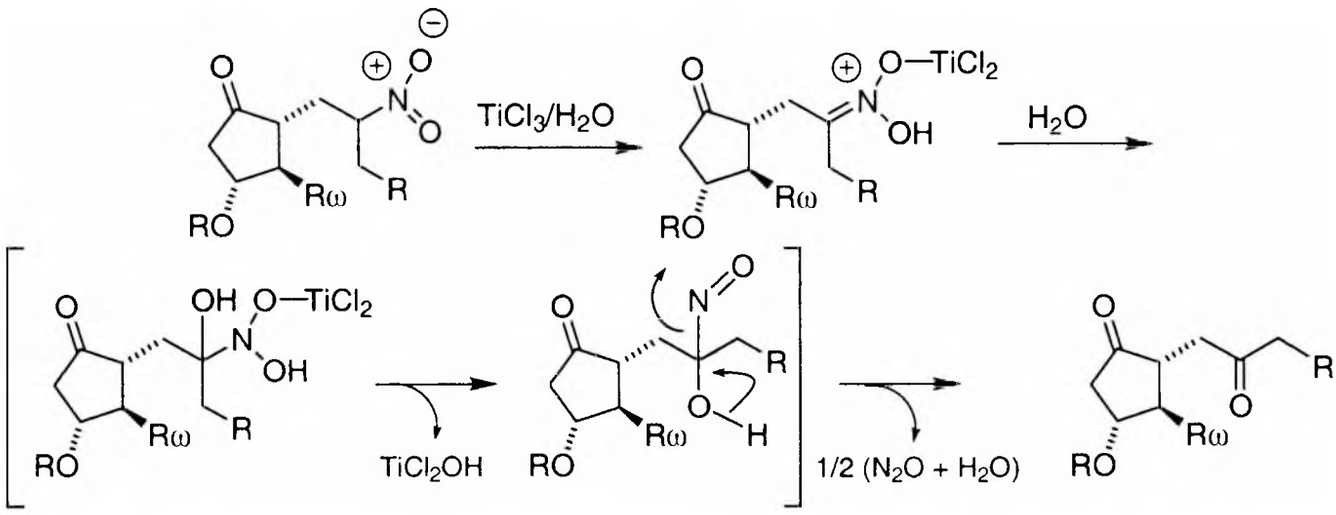
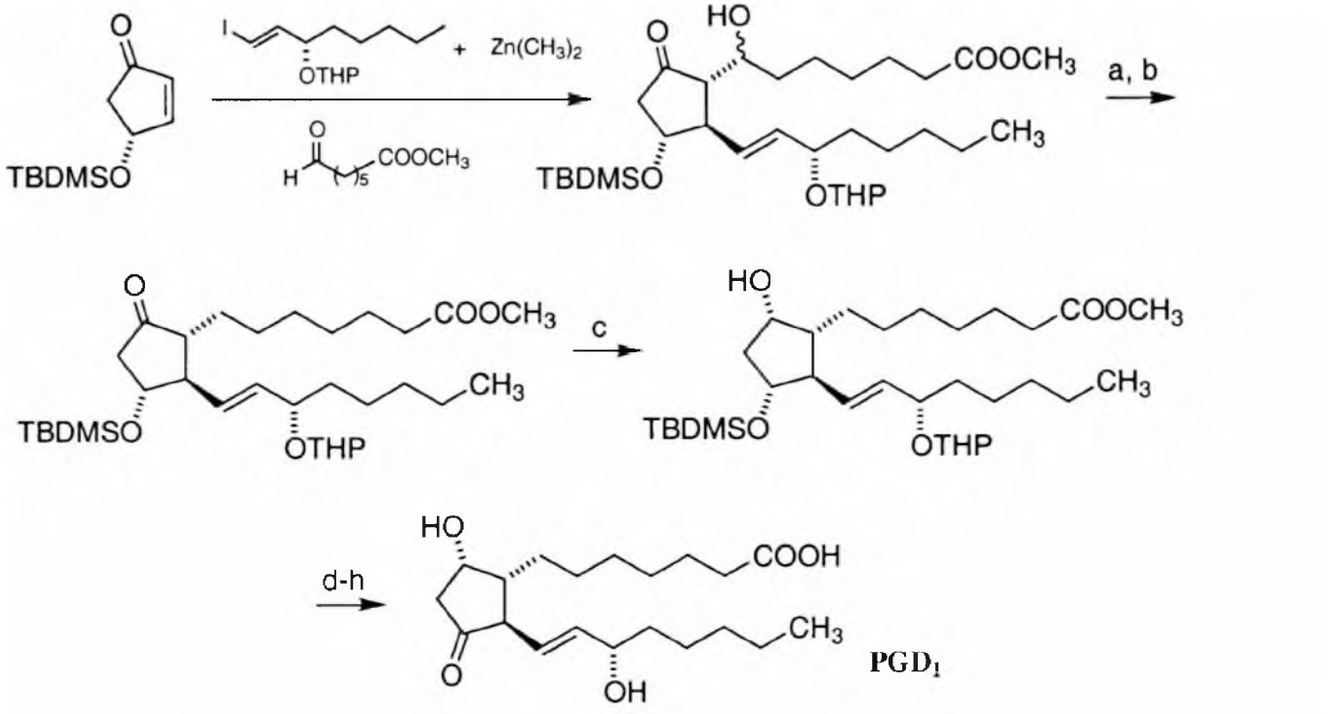


FIGURA 17.12. Reacción de Nef en la síntesis de prostaglandinas.



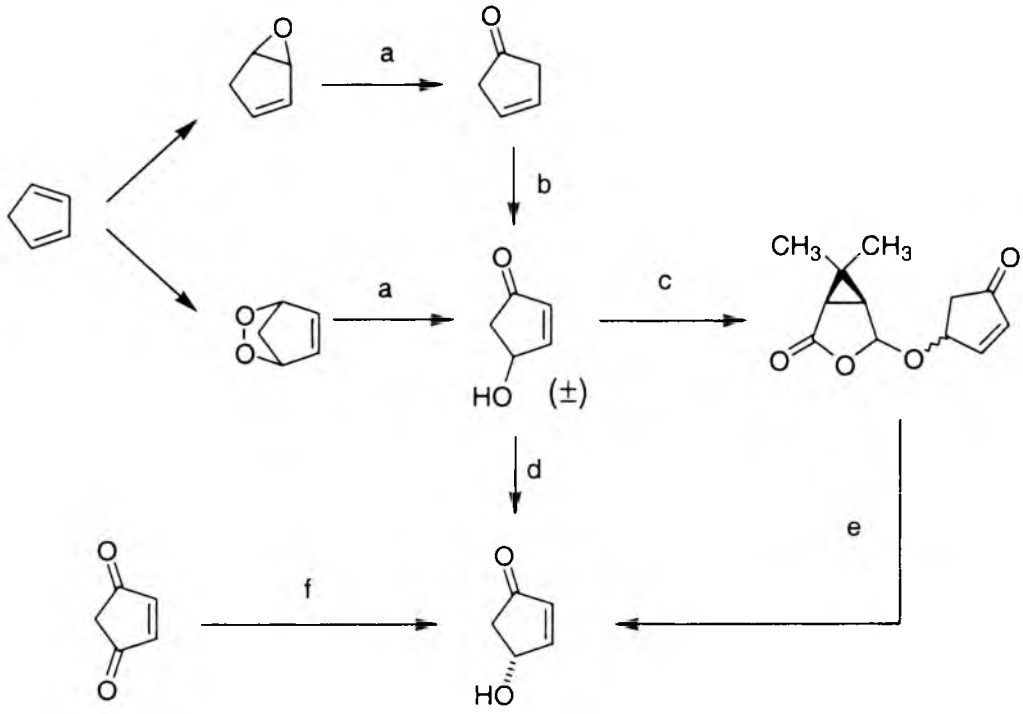
a: CH_3SO_2Cl, DMAP; b: Bu_3SnH, (t-$BuO)_2$; c: DIBAL, 2,6-di(t-butil)-p-cresol; d: dihidropirano, $H^{\oplus}$; e: Bu_4NF, THF-H_2O; f: NaOH-H_2O; g: oxidación de Jones; h: AcOH-H_2O

FIGURA 17.13. Síntesis de la PGD_1.

La utilidad sintética del método de los tres componentes desarrollado por Noyori depende de la existencia de métodos sintéticos eficientes para la (*R*)-4-hidro-xi-2-ciclopentenona de partida.

En este contexto (figura 17.14) se han descrito procedimientos basados en el empleo de: *á)* auxiliares quirales y separación de diastereómeros (etapas *a, b, c* y *e); b)* resolución cinética (etapa *d*) y *c)* reducción enantioselectiva de la 2-ciclo-penteno-l,4-

diona (etapa *f*).



a: $Pd(PPh_3)_4$, cat.; b: 1. [O]; 2. Al_2O_3; c: ácido (1*R*,2*R*)-*trans*-crisantémico, $H^{\oplus}$;
d: H_2, (*S*)-BINAP-Ru (35% Rdto.; 98% ee); e: 1. separación de los diastereómeros;
2. hidrólisis; f: (*R*)-BINAL-H.

FIGURA 17.14. Obtención de la (*R*)-4-hidroxi-2-ciclopentenona.

Lecturas complementarias

Capítulos 1-7

— *Pharmaceutical Chemistry,* vol. 1: *Drug Synthesis*, H. J. Roth y A. Kleemann, Ellis Horwood, 1988.
— *Pharmaceutical Substances: syntheses, patents, applications*, A. Kleeman, J. Engel, 3.a ed., Thieme, Stuttgart, Nueva York, 1999.
— *Organic Chemistry ofDrug Synthesis*, D. Lednicer y L. A. Mitschler, John Wiley & Sons, Nueva York, vol. 1,1977; vol. 2,1980; vol. 3,1984; vol. 4,1990, vol. 5,1995; vol. 6,1999.
— *Heterocyclic Chemistry*, J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith, 4.ª ed, Blackwell, Oxford, 2000.
— *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, Pergamon Press, Oxford, 1985.
— *Combinatorial Chemistry*, H. Fenniri (ed.), Oxford University Press, 2000.
— *Combinatorial Chemistry, A Practical Approach,* W. Bannwarth y E. Felder (eds.), Wiley VCH, 2000.

Capítulos 8-12

— *Advanees in Biochirality*, G. Pályi, C. Zucchi y L. Caglioti (eds.), Elsevier, Amsterdam, 1999.
— *The Impact of Stereochemistry on Drug Development and Use*, H. Y. Aboul-Enein e I. W. Wainer (eds.), John Wiley & Sons, Nueva York, 1997.
— *Chirality and the Biological Activity ofDrugs, R. Crossley. CRC Press, Boca Ratón, 1995.*
— *Drug Stereochemistry*, I. W. Wainer (ed.), 2.ª ed., Marcel Dekker, Nueva York, 1993.
— *Stereoselective synthesis*, Houben-Weyl, vol. 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1996.
— *Chirotechnology*, R. A. Sheldon, Marcel Dekker, Nueva York, 1993.
— *Chiral Separations by HPLC, Applications to Pharmaceutical Compounds, A. M. Krstulovic (ed.), Ellis Horwood, Chichester, 1989.*

— *Chiral Separation Techniques, A Practical Approach, G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 2001.*
— *Biotransformations in Organic Chemistry*, K. Faber, 4.ª ed., Springer-Verlag, Berlín, 2000.
— *Progress in Medicinal Chemistry,* vol. 34, cap. 5, G. P. Ellis y D. K. Luscombe (eds.), Elsevier Science, Amsterdam, 1997.
— *Chirality in Industry,* A. N. Collins, G. N. Sheldrake y J. Crosby (eds.), John Wiley & Sons, Chichester, 1992.
— *Chirality in Industry II,* A. N. Collins, G. N. Sheldrake y J. Crosby (eds.), John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 1997.
— The Chiral Pool as a Source of Enantioselective Catalyst and Auxiliarles, H.-U. Blaser, *Chem. Rev***1992,** 92, 935-952.
— *Enzyme Nomenclature,* Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB), http://www.chem.qmw.ac.uk/iubmb/ enzyme.
— *New Trends in Synthetic Medicinal Chemistry, E Gualtieri (ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 2000.*
— *Asymmetric Synthesis*, G. Procter, Oxford University Press, Oxford, 1996.
— *Catalytic asymmetric synthesis*, I. Ojima (ed.), Verlag Chemie, 1993.

Capítulos 13-17

— *The logic of chemical synthesis*, E. J. Corey, X.-M. Cheng, John Wiley & Sons, Nueva York, 1989.
— *The Chemistry of Biomolecules; An Introduction,* R. J. Simmonds, The Royal Society of Chemistry, 1992.
— *Medicinal Chemistry of Steroids, A. Zelen, Elsevier, 1990.*
— *Asymmetric Synthesis of Natural Products*, A. Koskinen, John Wiley & Sons, Chichester, 1993.
— *Organic Synthesis*, J. Fuhrhop, G. Penzlin, 2.ª ed., VCH Publishers, Weinheim, 1994.
— *Guide de Chimie Thérapeutique*, S. Kirkiacharian, Ellipses, Edition Marketing, París, 1992.
— Fluorinated nucleosides, K. Pankiewicz, *Carbohydr Res.*, **2000,** 327 (1-2), 87-105.
— Biocatalytic production of chiral pharmaceutical intermediates; M. Mahmoudian; *Biocatal. Biotransform.*, **2000,** *18 (2),* 105-118.
— The latest progress in the synthesis of carbocyclic nucleosides, X. Zhu, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, **2000,** 79 (3), 651-690.
— The flourishing syntheses of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; O. Pedersen, E. B. Pedersen, *Synthesis,* **2000,** (4), 479-495.
— Towards biocatalytic synthesis of (3-lactam antibiotics, M. A. Wegman, M.

H. Janssen, F. Van Rantwijk y R. A. Sheldon, *Adv. Synth. CataL*, **2001,** *(6+1),* 559-576.

— Steroids: reactions and partial synthesis (1999); J. R. Hanson; *Nat. Prod. Rep.*, **2001,** *18 (3),* 282-290.

— Biocatalytic Selective Modifications of Conventional Nucleosides, Carbocyclic Nucleosides, and C-Nucleosides; M. Ferrero y V. Gotor; *Chem. Rev.,* **2000,***100 (12),* 4319-4347.

Índice

La mitad de la página de tátulo 2
Título de la página 4
Derecho de Autor Página 5
Índice 6
PRÓLOGO 12
PARTE I MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE SISTEMAS DE INTERÉS TERAPÉUTICO 14
1. INTRODUCCIÓN 15
1.1. Estrategias generales en síntesis de fármacos 16
1.2. Nomenclatura de los fármacos 20
2. SISTEMAS ALIFÁTICOS Y CARBOCÍCLICOS TOTAL O PARCIALMENTE SATURADOS 23
2.1. Alcoholes y cetonas 23
2.2. Ésteres y carbamatos 27
2.3. Guanidinas 29
2.4. Sistemas carbocíclicos 32
2.4.1. Ciclopropanos y ciclobutanos 32
3. SISTEMAS CARBOCÍCLICOS AROMÁTICOS 37
3.1. Derivados del ácido benzoico y de sus análogos sustituidos 37
3.2. Derivados de ácidos arilacéticos y arilpropiónicos 40
3.3. Derivados de ácidos ariloxiacéticos (fibratos) 44
3.4. Arilalquilaminas 45
3.4.1. Formación de un enlace C-C por reacción entre aniones bencílicos y sales de arizinio 45
3.4.2. Reacción de Mannich sobre arilcetonas 48
3.4.3. Ariletilaminas 52
3.5. Éteres de aminoalquilo (2-alcoxietilaminas) y 1,2-etilendiaminas 54
3.6. Ariletanolaminas 56
3.7. Ariloxipropanolaminas 58
3.8. Derivados de arilsulfonamidas: sulfanilamidas y sulfonilureas 59
3.8.1. Sulfanilamidas 60
3.8.2. Sulfonilureas 64

4. SISTEMAS HETEROCÍCLICOS TOTAL O PARCIALMENTE SATURADOS 66
4.1. Derivados de la piperidina y sistemas relacionados 66
4.1.1. Piperidinas por reducción de sistemas de piridina o sales de piridinio 66
4.1.2. Síntesis de Δ3-piperidinas 69
4.1.3. Derivados de la piperidina por síntesis del heterociclo a partir de precursores alifáticos 71
4.1.4. Derivados de la piperidina a partir de otros sistemas heterocíclicos: síntesis de 3-piperidinoles 78
4.2. Derivados de la 1,4-dihidropiridina 79
4.3. Derivados de la pirrolidina 81
4.4. Derivados de la morfolina 84
4.5. Derivados de la piperazina 88
4.6. Derivados de la 2-imidazolina 90
4.7. Derivados cíclicos de la urea: barbituratos y compuestos relacionados 93
4.7.1. Barbituratos y tiobarbituratos 93
4.7.2. Hidantoínas y oxazolidíndionas 97
4.7.3. Pirazolidindionas y 3-pirazolonas 99
5. SISTEMAS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS CON UN SOLO ANILLO 104
5.1. Sistemas π-deficientes 104
5.1.1. Derivados de la piridina 104
5.1.2. Derivados de la pirimidina 111
5.2. Sistemas π-excedentes 114
5.2.1. Sistemas con un heteroátomo 115
5.2.2. Sistemas con más de un heteroátomo 118
6. SISTEMAS HETEROCÍCLICOS CONDENSADOS 123
6.1. Derivados de la quinoleína y de la 4-quinolona 123
6.2. Derivados de la isoquinoleína 129
6.3. Acridinas 132
6.4. Dibenzoazepinas, dibenzoxepinas y sistemas relacionados 133
6.5. Benzodiazepinas 136
6.6. Quinazolinas 140
6.7. Fenotiazinas y tioxantenos 144
6.8. Benzotiazinas y benzotiadiazinas 146

6.9. Derivados del bencimidazol 147
6.10. Derivados de purinas y pteridinas 154
6.11. Dibenzoheteroazepinas 156
6.12. Derivados del cromano y del cromeno 158
7. INTRODUCCIÓN A LA SÍNTESIS COMBINATORIA 162
7.1. El principio de la síntesis orgánica combinatoria 164
7.2. Los orígenes: síntesis de colecciones de péptidos 167
7.3. Síntesis orgánica en fase sólida (SPOS) 167
7.3.1. El soporte 167
7.3.2. Métodos para la generación de colecciones combinatorias en fase sólida 170
7.3.3. Desanclaje de la resina 174
7.3.4. Identificación de los componentes activos de las mezclas generadas por métodos combinatorios 175
7.3.5. Ejemplos de aplicación de la síntesis combinatoria 177
7.4. Automatización de los procesos de síntesis combinatoria de la purificación de las mezclas 183
7.5. Química combinatoria en disolución: el problema de la purificación de las mezclas 183
PARTE II SÍNTESIS DE FÁRMACOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS 187
8. FÁRMACOS Y QUIRALIDAD 188
8.1. Quiralidad 188
8.2. Origen de la quiralidad en la naturaleza 191
8.3. Importancia de la quiralidad en terapéutica 193
8.4. Fármacos racémicos frente a fármacos enantioméricamente puros 199
8.5. Reglamentación actual de la utilización terapéutica de mezclas de isómeros 200
8.6. Métodos analíticos para la determinación del exceso enantiomérico 201
9. ESTRATEGIAS PARA LA OBTENCIÓN DE FÁRMACOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS 207
9.1. Estrategias generales para la obtención de fármacos enantioméricamente puros 207
9.2. Procesos de resolución de mezclas de enantiómeros 208
9.2.1. Resolución por cristalización 208
9.2.2. Resolución cromatográfica 216

9.2.3. Resolución cinética 219
9.3. Síntesis estereoselectiva 220
9.3.1. Topismo y terminología 221
9.3.2. Técnicas utilizadas en síntesis asimétrica 228
10. SÍNTESIS A PARTIR DE LA RESERVA QUIRAL 233
10.1. Carbohidratos y sus derivados 233
10.2. Hidroxiácidos 243
10.3. Aminoácidos 247
10.4. Terpenos 249
10.5. Alcaloides 251
11. MÉTODOS CATALÍTICOS (I): EMPLEO DE ENZIMAS Y MICROORGANISMOS 254
11.1. Enzimas 254
11.2. Consideraciones generales sobre el uso de enzimas como catalizadores químicos 255
11.3. Reacciones catalizadas por enzimas hidrolíticos 257
11.4. Catálisis enzimática y resolución cinética 260
11.5. Reversibilidad, irreversibilidad y el "truco meso" 267
11.6. Hidrólisis de amidas 272
11.7. Óxido-reductasas 274
11.8. Formación de enlaces carbono-carbono 277
11.9. Fermentaciones 279
12. MÉTODOS CATALÍTICOS (II): EMPLEO DE METALES DE TRANSICIÓN 282
12.1. El ciclo catalítico 282
12.2. Inducción de quiralidad en los procesos catalíticos 286
12.3. Otros ejemplos de procesos catalíticos enantioselectivos 289
12.3.1. Reducción de cetonas 289
12.3.2. Hidroformilación y carbonilación enantioselectiva de olefinas terminales 293
12.3.3. Oxidaciones enantioselectivas 294
12.3.4. Ácidos de Lewis quirales 303
12.4. Otros procesos catalíticos enantioselectivos 309
12.4.1. Aminoácidos y polipéptidos como catalizadores quirales 309
12.4.2. Aminas enantioméricamente puras como catalizadores de transferencia de fase 310

PARTE III SÍNTESIS DE FAMILIAS DE FÁRMACOS RELACIONADOS CON PRODUCTOS NATURALES 315
13. NUCLEÓSIDOS Y ANÁLOGOS 316
13.1. Modificaciones del azúcar 318
13.1.1. Síntesis de 2,3-didesoxinucleósidos 318
13.1.2. Síntesis de 2,3-didesoxinucleósidos funcionalizados en posición 3 322
13.1.3. Análogos heterocíclicos de nucleósidos 325
13.1.4. Análogos carbocíclicos de nucleósidos 329
13.2. Sistemas acíclicos 331
13.3. Modificación de la base nitrogenada 334
14. ESTEROIDES 339
14.1. Estructura y nomenclatura de los esteroides 339
14.2. Propiedades químicas de los esteroides 341
14.3. Síntesis parcial de esteroides 345
14.3.1. Síntesis a partir de la diosgenina 345
14.3.2. Síntesis parcial de esteroides a partir de otros precursores naturales 358
14.4. Transformaciones funcionales sobre el esqueleto de los esteroides 363
14.4.1. Introducción de sustituyentes en 17α 363
14.4.2. Reducción del anillo A de la estrona 364
14.4.3. Introducción de sustituyentes en posiciones9α y/o 11β 366
14.4.4. Funcionalización de la posición 6 367
14.4.5. Funcionalización de la posición 16 369
14.4.6. Condensación con sistemas de ciclopropano 369
15. ANTIBIÓTICOS β-LACTÁMICOS 373
15.1. Reactividad y estabilidad química de las β-lactamas 373
15.2. Síntesis parcial de penicilinas y cefalosporinas 378
15.2.1. Síntesis parcial del ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) 380
15.2.2. Síntesis parcial del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) 382
15.2.3. Síntesis parcial del ácido 7-amino-3- desacetoxicefalosporánico (7-ADCA) 383
15.2.4. Modificación de la cadena lateral de amida en penicilinas y cefalosporinas 385
15.2.5. Modificación de la posición 3 de las cefalosporinas 388
15.2.6. Derivados de la 7α-metoxicefalosporina 390
15.3. Nuevos antibióticosβ-lactámicos 391

16. PÉPTIDOS Y PEPTIDOMIMÉTICOS 397
16.1. Estrategias generales en la síntesis de péptidos 400
16.2. Grupos protectores 403
16.2.1. Protección del grupo amino 405
16.2.2. Protección del grupo carboxilo 409
16.2.3. Otros grupos protectores. Concepto de ortogonalidad 411
16.3. Formación del enlace peptídico 412
16.3.1. Activación del grupo carboxilo 413
16.3.2. Reactivos de acoplamiento 417
16.4. Síntesis de péptidos en fase sólida 421
16.5. Síntesis de peptidomiméticos 425
17. PROSTAGLANDINAS 427
17.1. Aproximación lineal: método de Corey 430
17.2. Aproximaciones convergentes 434
LECTURAS COMPLEMENTARIAS 443